

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1969

N° 17

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Marc MONTLAHUC

né le 14 Mars 1943 A MOSTAGANEM (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

1969

**Contribution à l'étude de l'action diurétique
d'une spiro lactone injectable chez les cardiaques
et chez les cirrhotiques décompensés**

(Étude clinique et biologique chez 44 malades. Travail du Service
de Médecine Générale et Cardiologie)

Président : Monsieur le Professeur FRESSINAUD

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1969

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Marc MONTLAHUC

né le 14 Mars 1943 A MOSTAGANEM (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

**Contribution à l'étude de l'action diurétique
d'une spiro lactone injectable chez les cardiaques
et chez les cirrhotiques décompensés**

(Étude clinique et biologique chez 44 malades. Travail du Service
de Médecine Générale et Cardiologie)

Président : Monsieur le Professeur FRESSINAUD

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'AMSTERDAM

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE



FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE d'ANGERS

Professeurs Honoraires de l'Ecole Nationale :

M.M. DAVID, ROUSSEAU, SARAZIN, AMSLER.

Le Président du Conseil Transitoire
chargé des fonctions de Doyen Mr J.C. RENIER

Assesseur : Mr H. GERMAIN

I - PROFESSEURS

a) Professeurs Titulaires

M.M. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie Chimique et Toxicologie
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique et Cryptogamie
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
GUNTZ	Anatomie
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	Chimie Analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MARTIN	Pathologie Chirurgicale
MENARD	Hygiène et Médecine sociale
NAULLEAU	Clinique Chirurgicale A
OURY	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	Clinique Médicale A
RENIER	Clinique Rhumatologique
ROUCHY	Clinique Obstétricale et Gynécologique
SIMARD	Anatomie Pathologique

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.M. HOCQUET	Parasitologie (M.C.A.)
PARSY	O.R.L.
PERTUS	Urologie
ROGNON	Chirurgie générale

III - AGREGES

M.M. GODLEWSKI	Neurologie et Psychiatrie
TESTARD	Pédiatrie
THUAU	Pathologie Médicale

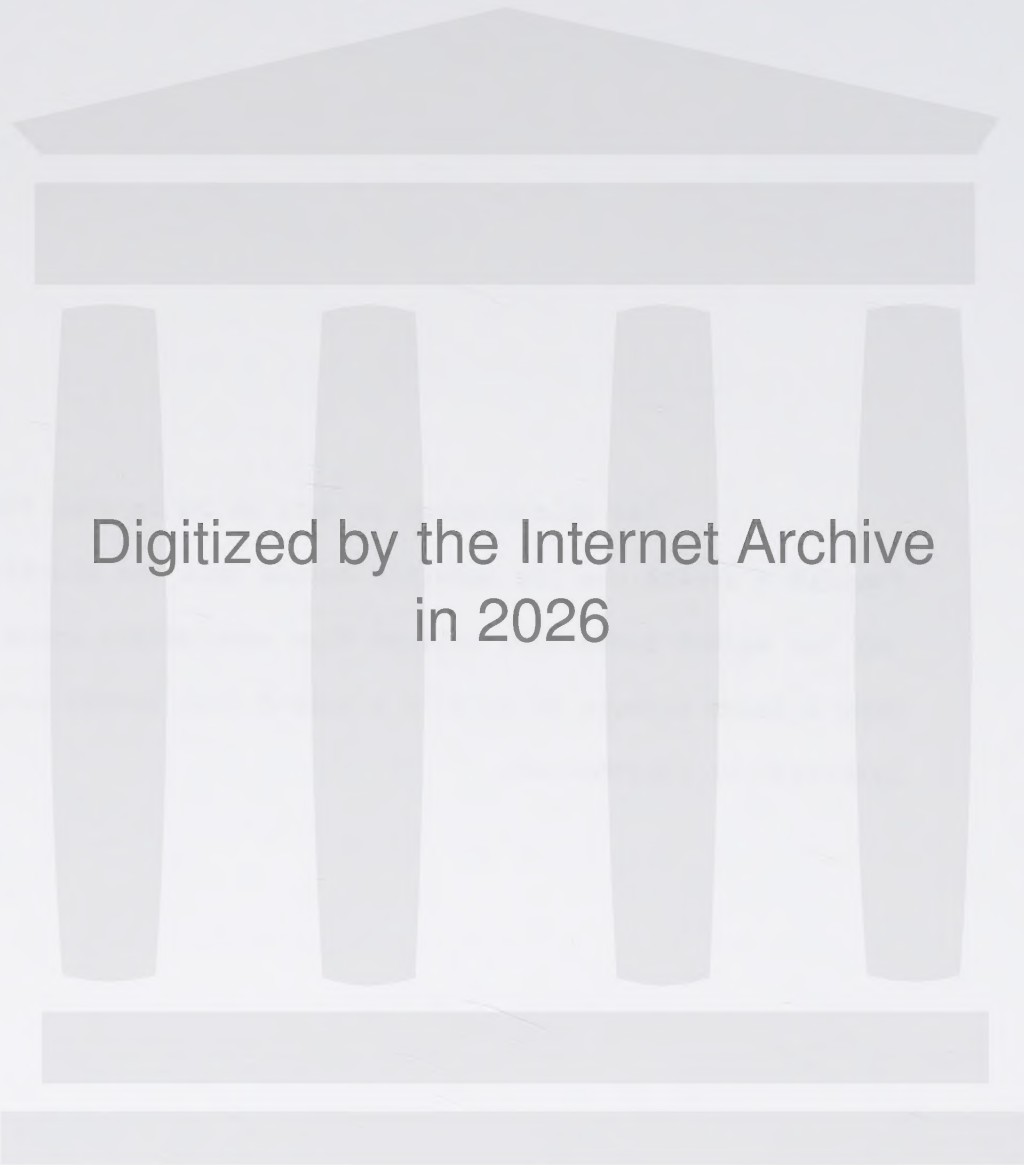
IV - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.M. AUGEREAU	Pharmacodynamie
BAILLY	Physique
Mme CAVELLAT	Anesthésiologie
M.M. CARON	Electroradiologie
COULLAUD	Physiologie
FRESNEAU	Médecine Générale et Thérapeutique
HY	Dermatologie
JOUBAUD	Médecine Générale et Expérimentale
PILLET	Anatomie
PILLOT	Bactériologie
PLANE	Chirurgie générale
Mlle PRELOT	Zoologie
M. TADEI	Thérapeutique

Secrétaire de la Faculté Mr R. MAILLEUX

Conservateur de la Bibliothèque de l'Université Mme GALKOWSKI

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545907_0004

A MES PARENTS,

A MA FEMME,

A MA FILLE,

A MA SOEUR,

A MON GRAND-PERE,

A MES BEAUX-PARENTS.

A LA MEMOIRE DE

Roger MONTLAHUC

René MONDOLONI

A Monsieur le Professeur FRESSINAUD-MASDEFEIX

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

qui nous a fait le grand honneur d'être
notre Président de Thèse.

Qu'il soit assuré de notre sincère et
déférente admiration.

A Monsieur le Professeur FRESNEAU

Maître de Conférences Agrégé de Médecine Générale et Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux,

qui nous a accueilli dans son service à notre retour d'ALGERIE, avec la plus grande bienveillance et une exceptionnelle chaleur. Nous avons trouvé en lui, non seulement un Maître dont les leçons claires, précises et synthétiques nous furent très profitables, mais encore un soutien moral des plus précieux.

Nous le prions de trouver ici, la marque de notre respectueuse gratitude et de notre profond attachement.

A Monsieur le Professeur JOUBAUD

Maître de Conférences Agrégé de Médecine Générale et Expérimentale,
Médecin des Hôpitaux,

qui nous a fort honoré en acceptant de nous
juger.

Nous l'assurons de notre très grand respect.

A Monsieur le Professeur TADEI
Maître de Conférences Agrégé de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux,

qui a inspiré ce travail, après nous avoir guidé dans le cours de nos études, avec une bienveillante sollicitude. Il nous a donné le goût de la recherche, de la méthode et de l'analyse, et son enseignement au lit du malade fut toujours pour nous, une source de connaissances nouvelles ; nous gardons un souvenir particulièrement cher de notre séjour dans son Service au C.H.U. d'ALGER.

Les preuves qu'il nous a données de sa grande sympathie, nous ont été, dans l'épreuve, d'un grand réconfort.

Qu'il trouve ici, l'expression de notre infinie reconnaissance et de notre très profond attachement.

A Monsieur le Docteur BAYLE
Médecin des Hôpitaux

qui a permis que ce travail soit fait dans son Service.

Nous l'en remercions vivement.

A Monsieur VERNIN
Pharmacien-Biologiste
Chef de Service du Laboratoire de Chimie-Biologique

*qui nous a apporté son très précieux concours
tout au long de notre expérimentation.*

Nous le prions de croire à notre grande reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J. HALLIGON

*dont l'aide et les encouragements nous furent très
précieux, et traduisirent en toutes circonstances
une grande bienveillance.*

*Que ce travail lui soit un témoignage de notre
respectueuse sympathie , de notre gratitude et
de notre admiration.*

A Madame TETAS

A Mademoiselle BRUNEAU

dont la collaboration nous fut précieuse

A TOUS MES AMIS.

INTRODUCTION

=====

I - LA POSITION DU PROBLEME

La mise en relief du rôle de l'ALDOSTERONE dans la genèse des oedèmes, a conduit les chercheurs à élaborer des antagonistes spécifiques de cette hormone.

Parmi les différentes drogues mises au point, les SPIROLACTONES ont été les premières à connaître une destinée thérapeutique.

Ce sont des stéroïdes de synthèse, dont la structure est voisine de celle des minéralo-corticoïdes, et tout particulièrement de l'ALDOSTERONE.

Leur découverte n'est pas récente, car la synthèse de leur chef de file, le SC 5233 a été faite en 1956 par CELLA, les propriétés anti-aldostérone étant démontrées postérieurement par KAGAWA.

En 1959, ces deux mêmes auteurs synthétisent la SPIROLACTONE, active par voie orale, et qui est aujourd'hui la seule lactone (ALDACTONE) dont nous disposions en FRANCE.

Plus récemment, est apparu un nouvel antagoniste de l'ALDOSTERONE, le sel de potassium de l'hydroxy-17 bêta oxo-3 androsta diène-4, 6yl-17alpha-3 propionate, SPIROLACTONE administrable par voie parentérale et surtout intra veineuse.

Les travaux déjà publiés sur ce produit sont peu nombreux. Ils ont été orientés dans trois directions:

- travaux pharmacologiques
- travaux cliniques
- travaux expérimentaux.

1/ - Les travaux pharmacologiques, sont :

- 1) .. Ceux de *KAGAWA aux ETATS-UNIS, de BRUNAUD en FRANCE* (44, 45).
Ils ont pour objet l'étude de l'action surrénalienne et diurétique du produit, ainsi que celle de ses actions pharmacologiques secondaires et de sa toxicité.
- 2) .. Le travail de *TRAEGER* (100), étude pharmacologique clinique poursuivie chez 5 sujets normaux, et qui vise à analyser après injection intra-veineuse de 200 mg du produit, sur une période de 5 heures, les variations :
 - du débit urinaire
 - des éliminations électrolytiques (Na, K, Cl)
 - du rapport Na/K
 - de la clearance à la créatinine.

2/ - Les travaux cliniques se résument à notre connaissance aux expériences de SUDRE et BEAUGENDRE, et d'OLOFFS et Coll. (93, 70).

- 1) .. *SUDRE et BEAUGENDRE* emploient le produit dans le traitement d'œdèmes cirrhotiques, cardiaques et néoplasiques, dans une série de 20 malades. La posologie est de 200mg par jour dans 15 cas, de 400 mg dans 5 cas. La voie d'administration choisie est la voie intra-musculaire. La SPIROLACTONE injectable est utilisée seule ou associée à la DELTA-CORTISONE chez certains cirrhotiques.
- 2) .. *OLOFFS et Coll.* utilisent la drogue en association avec un diurétique thiazique chez 34 malades oedémateux, dont les oedèmes relèvent de causes diverses.

3/ - Les travaux expérimentaux, sont ceux de MILLIEZ et coll. et de KOCZOREK et AVENHAUS (50, 60).

- 1) .. *Dans le travail des auteurs français*, 9 lapins hypertendus par ligature partielle des artères rénales, reçoivent régulièrement la SPIROLACTONE injectable. Les corrélations entre le taux de sodium des parois artérielles, les lésions artérielles et la pression sont étudiées.
- 2) .. *KOCZOREK et AVENHAUS* emploient le produit sur des sujets porteurs d'une maladie d'Addison, pour étudier son action sur les variations tensionnelles secondaires à l'administration d'ANGIOTENSINE.

Les résultats encourageants obtenus par les deux études cliniques précitées (70% de résultats satisfaisants) nous ont amenés pour notre part, à étudier le produit en prenant comme perspective, son action diurétique au cours des décompensations cirrhotiques et des insuffisances cardiaques.

Au cours de ce travail, nous nous sommes particulièrement attachés:

- à l'étude de l'efficacité, de la rapidité d'action et de la tolérance du produit
- à la recherche d'éventuels effets particuliers.

Nous avons également cherché à comparer la drogue dans ses différents aspects avec les autres diurétiques, surtout les antagonistes habituels de l'ALDOSTERONE, et tout particulièrement la SPIROLACTONE administrée par voie orale.

Nous avons voulu aussi préciser ses indications ainsi que les modalités pratiques de son administration.

Enfin, il nous est apparu que ce travail pouvait fournir l'occasion de reprendre sur un plan plus général, le problème des traitements diurétiques par les antagonistes de l'ALDOSTERONE, en l'abordant par une voie dont l'originalité tient aux propriétés particulières de l'inhibiteur utilisé.

II - LES MALADES , MOYENS d'ETUDE

A - Les Malades

Notre étude porte sur 44 malades, qui se répartissent de la façon suivante :

- 29 cirrhotiques
- 15 cardiaques.

1/ Les cirrhotiques

Il s'agit dans tous les cas de cirrhotiques décompensés chez lesquels l'intoxication éthylique majeure ne fait aucun doute.

Notre série comprend 14 Femmes et 15 Hommes. L'âge de ces sujets varie entre 39 et 81 ans, l'âge moyen étant de 56 ans.

Ces 29 malades font l'objet de 32 tentatives thérapeutiques. Chez 3 d'entre eux en effet, deux cures successives sont réalisées respectivement à 21, 25 et 38 jours d'intervalle. La deuxième cure est dans tous les cas nécessitée par une rechute précoce.

Les modalités du traitement sont les suivantes :

1) *Voie d'administration et posologie.*

Le traitement est conduit avec le 8109 CB.

- par voie intra-veineuse exclusivement : 22 fois
- par voie intra-musculaire exclusivement : 1 fois
- par voie orale exclusivement : 1 fois.
- par voie intra-veineuse et par voie-orale : 2 fois.

La posologie est de 4 ampoules intra-veineuses par jour, soit 400 mg de 8109 C.B.

Seuls, 3 malades reçoivent des doses inférieures :
100 mg dans un cas, 200 mg dans les deux autres cas.

Chez deux sujets, la posologie est élevée à 600 mg
par jour.

Dans le cas où le produit est administré par voie intra-
musculaire, la posologie est de 200 mg.

Per os, la posologie varie entre 8 et 16 comprimés, soit
200 à 400 mg.

2) *Durée du traitement.*

Le traitement consiste en une seule cure avec admi-
nistration continue du produit, 22 fois. Cette cure dure de 5 à 26
jours, en moyenne 16,66 jours.

Le traitement est donné en une seule cure de façon
discontinue chez 4 malades.

Les périodes d'administration de la drogue sont compri-
ses entre 6 jours et 17 jours avec une durée moyenne de 12,3 jours.
Elles sont séparées par des intervalles de 6, 7, 8 et 10 jours.

3 malades reçoivent deux cures successives. La durée des
cures varie entre 7 et 33 jours, en moyenne 12,4 jours.

3) *Associations thérapeutiques.*

Dans la règle, aucun traitement particulier n'est
associé au 8109 CB, 6 malades recevant toutefois simultanément ORNICETYL
ou ROCMALINE.

Une corticothérapie est adjointe dans 3 cas.

Après la cure de 8109 CB, une tentative pour maintenir
les résultats obtenus, est réalisée dans 6 cas, une fois par les
CORTICOIDES, 5 fois avec une SPIROLACTONE orale (ALDACTONE).

2/ Les cardiaques

15 malades sont traités, présentant une insuffisance cardiaque congestive d'étiologie variable :

- atteinte valvulaire : 2 fois
- coeur pulmonaire chronique : 1 fois
- coeur sénile : 6 fois
- insuffisance ventriculaire gauche : 6 fois

L'âge des sujets varie entre 59 et 88 ans, l'âge moyen étant de 73 ans.

Ces 15 malades font l'objet de 15 tentatives thérapeutiques.

Les modalités du traitement sont les suivantes :

1) *Voie d'administration et posologie.*

Le traitement par le 8109 CB est conduit :

- par voie intra-veineuse exclusivement : 13 fois
- par voie intra-veineuse et orale : 2 fois.

La posologie varie habituellement de 2 à 4 ampoules intra-veineuses par jour.

Dans un cas cependant, elle atteint 6 ampoules par 24 heures, soit 600 mg.

Par voie orale, la posologie est dans un cas de 4 comprimés par jour, soit 100 mg, et dans l'autre cas de 8 comprimés par jour soit 200 mg.

On distingue :

- 8 cures pendant lesquelles la posologie ne varie pas
- 3 cures pendant lesquelles la posologie est réajustée dès le premier jour
- 4 cures pendant lesquelles la posologie varie à plusieurs reprises, ou au cours desquelles différentes associations thérapeutiques sont réalisées.

2) *Durée du traitement*

Il est dans l'ensemble bref. La cure, toujours unique, dure entre 5 et 30 jours, en moyenne 12 jours.

Dans un cas, la cure comporte deux séquences de 7 jours séparées par un intervalle de 4 jours.

3) Associations thérapeutiques

Tous les malades ont reçu des tonicardiaques : DIGITALINE, CEDILANINE, OUABAIN.

Dans certains cas, les malades ont reçu avant le 8109 CB un traitement diurétique : acide ETHACRYNIQUE, FUROSEMIDE, ou diurétiques sulfamidés.

Dans un cas, nous avons associé au 8109 CB du CORTANCYL et dans un autre de l'EDECINE à la dose de 3 comprimés par jour, 3 jours par semaine.

B - LES MOYENS D'ETUDE

L'étude comprend deux parties :

1/ La première a trait aux essais thérapeutiques

Dans ce cadre, nous avons jugé les résultats d'un point de vue clinique et biologique.

L'appréciation clinique des résultats cliniques porte :

- sur l'évolution du poids et des oedèmes
- sur l'évolution de la diurèse (valeur moyenne, minima, maxima, date de déclenchement)
- sur l'évolution de l'ascite chez les cirrhotiques
- sur l'évolution de la stase pulmonaire et du rythme chez les cardiaques .

Les effets biologiques sont appréciés .

- sur l'étude des éliminations urinaires d'électrolytes

Na/K), appréciées par leur concentration par litre, ainsi que par la valeur globale des éliminations des 24 heures.

- sur l'étude de l'évolution des électrolytes sanguins et de l'azotémie,
- sur le devenir de la réserve alcaline, des protides totaux et de l'hématocrite.
- sur les rapports respectifs des diurèses aqueuse et sodée, sodée et potassique, chlorurée et sodée.

Pour ce faire, les électrolytes urinaires ont été dosés quotidiennement, les électrolytes sanguins et l'urée, au moins une fois par semaine.

L'observation a été menée autant qu'il a été possible sur trois périodes : avant traitement, pendant traitement et après traitement. La période d'observation pré-thérapeutique a été d'une durée minimum de trois jours.

Le recueil des urines a été réalisé quotidiennement par la même infirmière, chargée spécialement des observations des malades.

Les dosages sanguins et urinaires ont été réalisés dans le même Laboratoire, au moyen de l'auto-analyseur TECHNICON.

2/ La deuxième partie concerne les épreuves de diurèse provoquée par le 8109 CB.

8 malades, tous cirrhotiques décompensés appartenant à la série précédente, sont soumis au cours de leur hospitalisation à l'épreuve de diurèse provoquée. Il s'agit de 5 Femmes et 3 Hommes.

La technique de cette épreuve, inspirée par les travaux de TRAEGER, est la suivante :

- le malade est à jeûn depuis la veille au soir. Le matin de l'expérience, une sonde vésicale est mise en place ; la vessie est alors vidée très soigneusement. Une heure après, est recueilli un premier volume d'urine qui est le volume témoin.
- On injecte alors en une seule fois, 200 mg de 8109 CB par voie intra-veineuse. De nouveaux recueils d'urine sont faits :

- .. une demi-heure après injection
- .. une heure après injection
- .. deux heures après injection, puis toutes les heures jusqu'à la 6ème heure
- .. les recueils suivants ont lieu toutes les deux heures jusqu'à la 16ème heure
- .. Un dernier prélèvement est effectué à la 24ème heure.

A partir de ces volumes, le Laboratoire dose :

- les concentrations urinaires en électrolytes : Na, Cl et K.
- la créatininurie

Par ailleurs sont appréciées tout au long de l'épreuve :

- les concentrations sanguines en Na, Cl K.
- la créatininémie.

A partir de ces résultats, il est possible de calculer :

- les éliminations urinaires par minute en Na, Cl, K.
- la clearance de la créatinine.

III - PLAN d' ETUDE

Nous avons divisé notre étude en quatre parties.

Dans la première partie nous rapportons les caractères chimiques et pharmacologiques du produit.

Dans la deuxième partie , nous exprimons et analysons les résultats observés. Cette partie se divise en deux chapitres :

- expression et analyse des résultats chez les cirrhotiques (résultats de 8 épreuves de diurèse provoquée. Résultats de 29 essais thérapeutiques.)
- expression et analyse des résultats chez les cardiaques (résultats de 15 essais thérapeutiques).

Dans la troisième partie nous commentons les résultats obtenus et les confrontons avec ceux avancés par d'autres auteurs utilisant le 8109 CB ou d'autres diurétiques.

Ces commentaires ont trait :

- .. à l'efficacité du produit
- .. à sa puissance
- .. à sa rapidité d'action
- .. à sa durée d'action
- .. à sa tolérance

Dans la quatrième partie, nous avons tenté , d'après les effets obtenus, et compte tenu des considérations physiopathologiques, de définir les conditions d'utilisation du 8109 CB dans le traitement des décompensations cirrhotiques et cardiaques.

LE PRODUIT. .

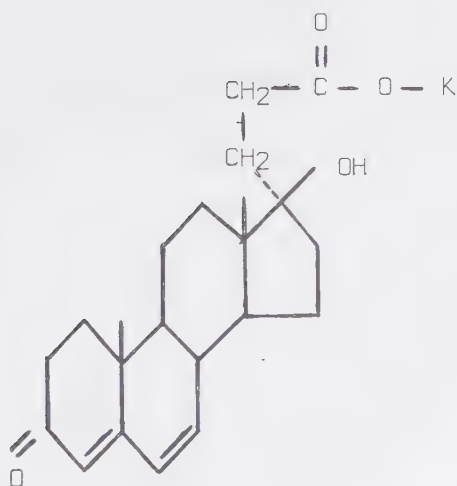
CARACTERISTIQUES CHIMIQUES
ET PHARMACOLOGIQUES

I - CARACTERISTIQUES CHIMIQUES

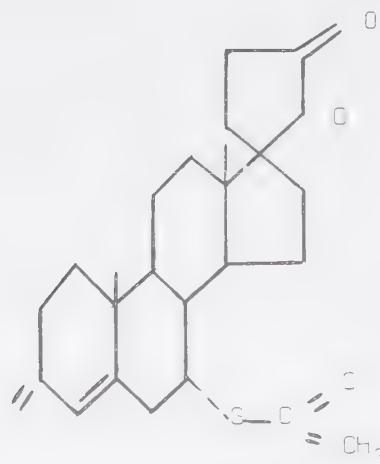
Il s'agit d'un sel lactonique hydrosoluble obtenu par saponification de la SPIROLACTONE correspondante : c'est le sel de potassium de l'hydroxy 17 bêta oxo-3 androstadiène-4, 6yl-17 alpha-3 propionate

Il nous a été gracieusement fourni par les Laboratoires CLIN-BYLA sous l'appellation 8109 CB .

Le 8109 CB est très proche de la SPIRONOLACTONE et l'étude de sa formule développée montre qu'il n'en diffère que par l'ouverture du cycle lactonique.



8109 CB



SPIRONOLACTONE

II - MECANISMES d'ACTION

Ils sont mis en lumière au cours des études pharmacologiques réalisées par KAGAWA et par BRUNAUD.

1/ Antagonisme d'action avec les minéralo-corticoïdes

Ces études poursuivies sur le rat blanc surrénalectomisé mettent en relief 3 notions :

1) *Le 8109 CB ne présente pas d'action significative sur l'élimination des électrolytes jusqu'à la posologie de 1,2 mg.*

Ceci ressort des expériences de KAGAWA et du Tableau n° I emprunté au travail de BRUNAUD.

8109 CB Doses (mg/animal)	Nombre d'animaux	mEq		
		Na	K	Na/K
Témoins	16	10.57	7.25	1.46
0.075	12	10.63	6.61	1.61
0.3	12	10.67	6.31	1.69
1.2	12	10.91	8.13	1.34
4.8	12	10.90	8.52	1.28

TABEAU N° I : ACTION DU 8109 CB sur l'ELIMINATION DES ELECTROLYTES CHEZ LE RAT SURRENALECTOMISE (Tiré de l'Etude pharmacologique de BRUNAUD page 7, Tableau 1).

2) *L'action antagoniste du 8109 CB vis à vis de la D.O.C.A. et de l'ALDOSTERONE est nettement marquée.*

Les résultats consignés dans les tableaux II et III, en témoignent.

Produit administré (Dose totale par animal)		Nombre d'animaux	mEq		
D.O.C.A.	8109 CB		Na	K	Na/K
0	0	48	20.9	9.55	2.19
12 mcg	0	32	7.42	12.30	0.6
12	10 mcg	12	6.31	10.71	0.59
12	50	16	6.46	10.00	0.64
12	250	16	10.96	11.22	0.98
12	1,25 mg	16	13.18	8.51	1.55
12	0	16	5.49	12.59	0.44
12	10 mcg	12	4.68	11.22	0.42
12	50	12	8.13	10.71	0.76
12	250	12	10.24	12.30	0.83
12	1,25 mg	12	17.38	10.71	1.62

TABLEAU n° II : ANTAGONISME d'ACTIVITE ENTRE LE 8109 CB et la D.O.C.A.
(Tiré de l'étude pharmacologique de BRUNAUD page 7,
Tableau n° 2).

Produits administrés (voie S.C.)		Nombre d'animaux	mEq		
Aldostérone (Dose/animal)	8109 CB (dose/animal)		Na	K	Na/K
0,2 mcg	0	16	8.13	11.22	0.73
0.2	600 mcg	12	15.85	7.58	1.99
0.2	2,4	12	14.89	4.89	3.00

TABLEAU III : ANTAGONISME ENTRE LE 8109 CB et l'ALDOSTERONE
(Tiré de l'Etude Pharmacologique de BRUNAUD page 8,
Tableau n° 4.)

Il apparait donc bien que le 8109 CB n'agit qu'en inhibant les effets de rétention sodique et de fuite potassique induits par l'hypersécrétion surrénalienne.

Expérimentation	Période de 30 mn	Volume urinaire	Na +	K+	Cl .	Na/K
A Témoins	1	34	2.93	0.17	1.49	23.1
	2	21	2.41	0.11	1.42	24.8
	3	23	2.59	0.09	1.59	20.3
	4	22	2.30	0.08	1.35	33.0
	5	26	2.31	0.09	1.44	31.6
	Moyenne	25	2.51b	0.11	1.46	28.3g
B DOCA : 0.25 mg/animal I.M.	1	18	0.49	0.32	0.43	1.6
	2	12	0.27	0.25	0.28	1.0
	3	13	0.34	0.26	0.36	1.2
	4	15	0.37	0.26	0.38	1.3
	5	25	0.39	0.35	0.39	1.0
	Moyenne	17 a	0.38b	0.29d	0.37e	1.2gh
C DOCA: 0.25 mg/animal I.M. 8109 CB: 100 mg/animal I.V.	1	36	2.44	0.28	2.03	8.6
	2	41	3.62	0.24	3.03	15.2
	3	34	3.67	0.17	3.00	22.0
	4	36	3.97	0.16	3.29	25.3
	5	47	3.20	0.17	2.58	10.5
	Moyenne	39a	3.38c	0.20	2.79ef	18.1
D DOCA: 0.25 mg/animal I.M. ALDACTONE: 100mg/animal P.O	1	18	1.32	0.06	0.48	24.0
	2	17	1.18	0.06	0.41	26.1
	3	15	1.02	0.06	0.41	24.1
	4	15	1.24	0.05	0.43	30.3
	5	24	1.42	0.07	0.64	27.8
	Moyenne	18	1.23	0.06d	0.48f	26.5h

TABLEAU N° IV : ACTION du 8109 CB SUR LE VOLUME URINAIRE EMIS PAR
l'EXCRETION des IONS Na⁺, K⁺, Cl⁻ chez une CHIENNE
(Tiré de l'Etude Pharmacologique de BRUNAUD page 16,
Tableau n° 8).

3) *L'action antagoniste du 8109 CB vis à vis de la D.O.C.A. et de l'ALDOSTERONE sur le métabolisme du potassium est moins marquée que celle de l'ALDACTONE.*

L'étude des clearances de la créatinine et de l'acide para amino hippurique faites chez le chien recevant successivement D.O.C.A. , D.O.C.A. et 8109 CB , puis D.O.C.A. et SPIRONOLACTONE (tableaux IV et V) , fait apparaître que si la D.O.C.A. augmente la réabsorption d'eau, de Na, et de Cl, et diminue celle du K, l'adjonction de 8109 CB inhibe les deux premiers processus, mais ne freine que partiellement le processus portant sur le potassium au contraire de la SPIRONOLACTONE (KAGAWA tableaux IX et X).

Produits administrés (les posologies correspondent à celles du Tableau n° 8)	Rapports de clearance (moyenne des 5 périodes d'étude) (x 100)			
	Volume	Na	K	Cl
	Créatinine	Créatinine	Créatinine	Créatinine
Témoins	1.75	1.01	1.52	0.86
DOCA	1.22	0.17	4.42	0.23
DOCA + 8109 CB	2.73	1.41	3.02	1.71
DOCA + SPIRONOLACTONE	1.32	0.51	0.84	0.3

TABLEAU V : ACTION de la DOCA ASSOCIEE au 8109 CB ou à la SPIRONOLACTONE sur DIFFERENTS RAPPORTS DE CLEARANCE CHEZ LA CHIENNE (Tiré de l'Etude Pharmacologique de BRUNAUD, page 17 - Tableau n° 10)

2/ Etude des effets diurétiques

Cette étude est menée chez le rat et chez le chien.
Elle fait ressortir :

- la notion de seuil de posologie efficace
- et confirme l'originalité du 8109 CB par rapport à la SPIRONOLACTONE.

Chez le rat, pour une dose de 24 mg de 8109 CB par Kg de poids vif (tableau VI)- l'élimination des ions potassium ne varie pas, mais les diurèses hydriques et sodées sont significativement augmentées.

Une étude comparative entre le 8109 CB, la SPIRONOLACTONE et l'HYDROCHLOROTHIAZIDE, montre d'autre part, qu'aux faibles doses (tableau VII), le 8109 CB apparait nettement plus actif que l'ALDACTONE sur la natriurie et le volume urinaire émis, mais n'agit pas sur la kaliurie tandis que la SPIRONOLACTONE à ces doses, exerce sur l'élimination potassique un effet freinateur très net.

Chez le chien, BRUNAUD et KAGAWA obtiennent des résultats comparables (tableau VIII). Ils insistent particulièrement sur la notion de dose : c'est en effet à partir de 3 mg par Kg que le 8109 CB se montre capable de déterminer une augmentation importante des éliminations de chlore et de sodium, sans perturber l'excrétion de potassium.

Par ailleurs, l'effet de diurèse hydrique ne se manifeste que pour une dose de 18 mg par kg : à cette dose il existe d'ailleurs une différence significative entre l'activité de 8109 CB et celle de l'ALDACTONE, aussi bien pour l'élimination de Na et Cl que pour la diurèse hydrique.

Produit administré (mg/kg S.C.)	Rapport T/U			Rapport Na/K
	Volume	Na	K	
Témoins	0.4	0.3	0.4	2.17
1.5	0.63	0.58	0.53	2.61
6	0.58	0.64	0.48	3.14
24	0.84	0.89	0.53	4.03

TABLEAU N° VI : ACTION du 8109 CB SUR LA DIURESE HYDROSALINE chez le RAT (Tiré de l'Etude Pharmacologique de BRUNAUD
Tableau n° 5 - page 10)

Produit administré	Voie	Dose efficace (mg/kg)		
		Volume	Na	K
8109 CB	S.C.	19	6.7	24
SPIRONOLACTONE	S.C.	24	24	24
HYDROCHLOROTHIAZIDE	P.O.	0.2	0.2	0.1

TABLEAU VII : ACTION COMPAREE du 8109 CB, de la SPIRONOLACTONE et de l'HYDROCHLOROTHIAZIDE sur la DIURESE HYDROSALINE chez le RAT (Tiré de l'Etude Pharmacologique de BRUNAUD
page 10 - Tableau n° 6)

Produit administré	Dose (mg/kg)	Valeurs obtenues (les valeurs observées au cours de la période témoin = 100)				
		Volume	Na	K	Cl	Na/K
Témoins		104.7	91.2	95.5	102.7	104.7
8109 CB	3	112.2	138	97.2	166	151.3
	18	223.9	323.6	141.2	416.9	229.1
SPIRONOLACTONE	3	131.8	154.9	125.9	128.8	123
	18	87.1	169.8	83.2	85.2	199.5
HYDROCHLOROTHIAZIDE	0.15	144.5	154.9	151.3	213.8	107.2
	1	309	549.5	223.9	758.5	245.4
	6	281.8	363.1	213.8	467.7	251.2

TABLEAU n° VIII : ACTION du 8109 CB sur la DIURESE HYDROSALINE
chez le CHIEN (Tiré de l'Etude Pharmacologique de
BRUNAUD - page 13 - Tableau n° 7).

Dans ses commentaires, BRUNAUD conclut, comme KAWAGA du reste, que le 8109 CB possède une activité intermédiaire entre celle d'un diurétique thiazique et celle d'un antagoniste des minéralo-corticoïdes, suscitant une élimination hydrosodée dont l'importance se rapproche de celle obtenue avec les thiazidiques, mais respecte les éliminations potassiques à la manière de l'ALDACTONE.

3/ Propriétés pharmacodynamiques secondaires.

Les travaux des auteurs précédents n'ont fait ressortir aucune action de cet ordre.

1) *Action sur la pression artérielle*

Il n'existe pas de troubles prolongés ni marqués de la tension artérielle.

Une augmentation discrète et transitoire des chiffres tensionnels est quelquefois constatée pendant l'injection, mais il est difficile de l'imputer avec certitude au 8109 CB, le produit étant administré dans une solution de sérum salé.

2) *Activité hormonale*

Aucune activité hormonale n'est retrouvée.

3) *Activité ganglioplégique*

Elle n'est en aucun cas remarquée.

III - TOXICITE

La toxicité tant aiguë que subaiguë est certainement très réduite.

1/ Toxicité aiguë

Elle est étudiée chez la souris blanche .

Par voie orale, la DL 50 est de 1420 ⁺₋

200 mg/kg de poids vif.

Par voie intra-péritonéale, la DL 50 est de 140 ⁺₋

20 mg/kg de poids vif.

Avec l'une et l'autre voie, les animaux meurent dans la demi-heure qui suit l'administration du produit, après avoir présenté des convulsions.

2/ Toxicité subaiguë

Elle est étudiée chez le rat blanc.

Le 8109 CB ne manifeste aucune action sur la croissance et la survie des animaux.

Les valeurs hématologiques ne sont pas modifiées.

L'autopsie et l'histologie ne permettent de constater ni lésions macroscopiques, ni lésions microscopiques.

R E S U L T A T S

A N A L Y S E D E S R E S U L T A T S .

I - CHEZ LES CIRRHOTIQUES

A/ EPREUVE DE DIURESE PROVOQUEE PAR UNE INJECTION UNIQUE DE 8109 CB.

Des résultats insuffisants et inexploitable conduisent à éliminer l'observation n° 1.

4 périodes d'observation sont découpées dans les 24 heures que dure l'épreuve :

- période I : 0 à 5 heures
- période II : 5 à 10 heures
- période III : 10 à 16 heures
- période IV : 16 à 24 heures

1/ - Etude de la diurèse aqueuse

La diurèse aqueuse augmente de façon précoce puisque le tableau I montre dès la deuxième période d'observation, c'est-à-dire entre les 5^è et 10^è heures après l'injection de 8109 CB, une augmentation de 80 % du débit urinaire.

Dans certains cas l'effet diurétique est même encore plus précoce, et dans les observations 2,6, 7, le débit urinaire augmente de façon très nette dès la première demi-heure. Cependant en règle générale, c'est en fin d'observation que les chiffres les plus élevés sont notés (Tableau I).

La valeur maxima du débit urinaire est notée aux heures suivantes :

- une demi-heure : 1 fois
- 7ème heure : 1 fois (chez ce sujet, la même valeur est atteinte à nouveau à la 10ème heure).
- 8ème heure : 1 fois
- 10ème heure : 1 fois
- 24ème heure : 3 fois.

2/ - Etude de la diurèse sodée

Elle suit une évolution assez comparable à celle de la diurèse aqueuse.

La lecture des Tableaux I, II, III montre :

- Que la natriurie augmente de façon précoce : cette augmentation est nette pendant la période 2, mais avec un maximum dans la 4ème période, c'est-à-dire à la 24ème heure.
- Qu'elle se maintient pendant les 24 heures.
- Qu'elle procède par poussées.

D'une façon plus précise, on peut noter là encore que l'augmentation de la natriurie peut être très précoce et se manifester dès la 1ère demi-heure (Observations 2, 6 et 7). Dans ces cas, la durée de l'effet est variable :

- .. Dans l'observation 6, il se maintient et va croissant jusqu'à la 6ème heure
- .. Dans l'observation 7, la natriurie croît jusqu'à la 3ème heure pour baisser ensuite et reprendre seulement à la 6ème heure
- .. Enfin, au cours de l'observation 2, la natriurie diminue tout aussitôt, pour ne reprendre qu'à la 3ème heure.

D'autre part, l'effet maximum est ainsi noté :

- 4è heure : 2 fois
- 5è heure : 1 fois
- 7è heure : 1 fois
- 9è heure : 1 fois
- 10è heure : 1 fois
- 24è heure : 2 fois

Il faut remarquer que dans la même observation, l'effet maximum est retrouvé à la fois à la 7ème heure et à la 9ème heure.

Au total l'effet maximum se situe donc entre la 4è et la 24è heure.

3/ - Evolution de la Kaliurie

On note à la lecture des tableaux I, II , III, que les valeurs de la Kaliurie, pendant toute la durée de l'épreuve, ne marquent aucune tendance à l'accroissement et tendent à se maintenir inchangées.

Il s'agit évidemment d'une tendance globale qui n'exclut pas quelques variations momentanées dans un sens ou dans l'autre.

- . Ainsi, chez un malade (2) la kaliurie augmente dans la première demi-heure.
- . Chez un autre (7) , elle baisse en fin d'épreuve.

La kaliurie augmente très légèrement en fin d'épreuve dans la moyenne des cas.

4/ - Evolution du rapport Na/K

On peut noter que son élévation est précoce et se maintient durant les 24 heures.

Cette augmentation n'est pas continue mais procède par poussées séparées par des intervalles d'abaissement relatif.

Le début des modifications se situe entre la première et la sixième heure, habituellement entre la seconde et la troisième heure.

L'effet maximum est en général atteint après la huitième heure (dans la période 3), chez les sujets sans hyperaldostéronisme, dans la période 4 chez les sujets avec hyperaldostéronisme.

5/ - Evolution de la clearance à la créatinine

Son étude dans les observations 2, 3, 5, 6, 8, fait nettement apparaître :

- qu'elle varie sous traitement dans le sens d'une augmentation
- que cette augmentation est précoce.

Elle est notée dès la première période, atteignant alors une valeur à 150% de sa valeur de départ :

- dans la demi-heure : 2 fois
- dans la deuxième heure : 2 fois
- dans la cinquième heure: 1 fois

On peut même dire que cette augmentation est immédiate puisque la valeur de la clearance à la créatinine est, dès la première demi-heure, dans 4 cas sur 5, supérieure à la valeur de départ.

Cette augmentation se maintient pendant toute la durée de l'épreuve.

Elle n'est pas continue, mais procède par poussées, comme pour toutes les variations des paramètres étudiés jusqu'ici.

TABLEAU I - ENSEMBLE DES SUJETS

	Débit Urinaire ml/mn	Na mEq/mn	K	Na/K
Avant	0.65	0.063	0.021	3
0 - 5 h.	0.71	0.073	0.022	3.31
5 - 10 h.	1.21	0.100	0.021	4.76
16 h.	1.35	0.094	0.017	5.52
24 h.	1.56	0.166	0.039	4.25

TABLEAU II - MALADES SANS HYPERALDOSTERONISME

	Débit Urinaire ml/mn	Na mEq/mn	K	Na/K
Avant	0.95	0.125	0.038	3.28
5 h.	0.97	0.139	0.031	4.48
10 h.	1.65	0.171	0.029	5.89
16 h.	1.695	0.146	0.019	7.68
24 h.	2.125	0.280	0.067	4.17

TABLEAU III - MALADES AVEC HYPERALDOSTERONISME

	Débit Urinaire ml/mn	Na mEq/mn	K	Na/K
Avant	0.35	0.002	0.008	0.25
5 h.	0.45	0.014	0.013	1.07
10 h.	0.58	0.030	0.014	2.14
16 h.	1.01	0.043	0.016	2.68
24 h.	1.01	0.053	0.011	3.78

B/ ESSAI THERAPEUTIQUE CHEZ 29 MALADES

1/ - Evolution du syndrome clinique de rétention hydrosodée .

Au terme de 32 tentatives thérapeutiques l'assèchement est obtenu 27 fois.

En réalité, une analyse plus précise des résultats montre que :

- parmi les 5 échecs, un seul (observ. 3B) peut être considéré comme un échec réel tandis que les 4 autres cas correspondent en fait à des modalités de traitement critiquables : posologie trop faible pour les uns, interruption prématurée du traitement pour les autres.
- parmi les 27 succès, trois fois la réponse favorable est amorcée avant tout traitement diurétique. Il apparaît comme très vraisemblable, que dans ces cas, certaines des conditions, indépendantes du traitement diurétique et précédant son instauration (repos, régime desodé, sevrage), ont été des éléments déterminants, sans que l'on puisse d'ailleurs affirmer que le 8109 CB n'a pas maintenu ou même accéléré le processus ainsi amorcé. Quoiqu'il en soit, on ne peut classer avec certitude ces trois cas parmi les succès thérapeutiques indiscutables.

Au total, il est possible de déterminer avec une marge de sécurité suffisante, les résultats d'un traitement correctement conduit dans 24 essais thérapeutiques.

Au cours de ces 24 essais, l'assèchement est obtenu 23 fois. De même il est en fin de compte possible de retenir l'étude de 22 malades avec 21 succès et 1 échec.

2/ - Evolution de la diurèse aqueuse (Tableau IV)

1) Fréquence de l'effet diurétique.

La diurèse est accrue 26 fois.

Inchangée 5 fois.

Inappréciable 1 fois.

2) Importance de l'effet diurétique.

Elle est appréciée à partir de :

- la comparaison des diurèses moyennes avant et pendant traitement
- l'évaluation de la diurèse maximum.

a) Comparaison des diurèses moyennes avant et pendant traitement

Diurèse des 24 h.	Avant	Pendant	%
Ensemble	1.073 l	1.710 l	160 %
Succès	0.830 l	1.720 l	200 %
Echecs	0.750 l	1.350 l	-

b) Evaluation des diurèses maximum

La moyenne des valeurs maximum de la diurèse dans les cas où le traitement est efficace, est de 2.650 l.

Observations	Avant	Pendant	Résultats
1	1.9	2.2	E. ?
2	1.3	2.1	S.
3	0.750	1.9	E.
	-	0.850	E.
4	0.9	2.1	S.
5	0.5	1.3	S.
6	2.4	2.4	S. ?
7	0.600	1.8	S.
7'	1.250	1.3	S.
8	0.600	1.	S.
9	1.	2.250	S.
10	2.	2.	S. ?
11	0.9	2.1	S.
12	1	1.8	S.
13	0.850	1.9	S.
	1.650	2.3	S.
14	0.33	0.8	E. ?
15	0.75	1.	E. ?
16	1.	1.7	S.
17	2.4	2.3	S. ?
18	0.4	0.850	S.
19	0.45	0.80	E. ?
10	1.45	2.5	S.
20'	1.4	1.9	S.
21	0.55	1.8	-
22	1	0.9	Succès relatif (clinique)
22'	-	0.4	
	0.8	0.9	
23	0.95	2.2	S.
	1.5	1.8	S.
24	1	1.7	S.
25	0.8	1.6	S.
26	1.2	1.85	S.
27	0.9	1.6	
28	0.9	1.8	
29	1.7.	2.35	

La diurèse aqueuse atteint ou dépasse 31 : 8 fois.
Les chiffres les plus importants sont : 3,700 l.
et 4,100 l.

3) Chronologie de l'effet diurétique.

a) Début de l'effet :

Nous le situons au moment où la diurèse dépasse de 30% la diurèse initiale si celle-ci est élevée, et au moment où le volume des éliminations quotidiennes atteint ou dépasse le litre, lorsque le volume initial est très bas, aux alentours de 0.500 l.. Cette estimation est possible 20 fois.

Dans ces cas, l'effet diurétique est constaté :

- après 24 heures : 8 fois
- après 48 heures : 6 fois
- après 72 heures : 2 fois
- après 5 jours : 2 fois
- Dans 2 cas , la diurèse qui ne s'était que modérément accrue avec une posologie de 400 mg, croît brutalement en 24 heures dès l'élévation de la posologie à 600 mg.

b) Délais d'apparition d'une diurèse de 2 l.

Lorsque sous l'effet du traitement la diurèse atteint 2l, ce chiffre est obtenu :

- après 24 heures : 3 fois
- après 48 heures : 7 fois
- après 72 heures : 5 fois
- après 4 jours : 8 fois.

Observations	Avant	Pendant
1	123.6	84.5
2	36.4	197
3	5	5
	-	5
4	11.7	64.20
5	-	82.1
6	251	218
7	5	124
7'	5	59.3
8	24	78.2
9	8	174
10	-	112
11	25	185
12	12	39
13	5	140
	80	97
14	5	5
15	14	17
16	156	149
17	134	239
18	23	50
19	-	10.1
20	11	117
20'	9	102
21	8	75
22	10	16.2
22'	5	67
	5	63.2
23	18	95
	28	45.7
24	37	127
25	16	74
26	7.4	163
27	36	307
28	5	87.7
29	5	30

TABLEAU n° V - EVOLUTION DE LA NATRIURIE MOYENNE.

b) Comparaison des éliminations sodées des 24 heures avant et pendant traitement.

Concentration (mEq/l)	Avant	Pendant	%
Ensemble	46	112	240 %
Succès	15.3	84.6	560 %
Echecs	- 5	- 5	-

c) Valeur moyenne de l'effet natriurique maximum :

220 mEq/24 heures.

3) Chronologie

a) Début de l'effet natriurique

L'effet natriurique lorsqu'il se produit, est très fréquemment observé dans les 24 premières heures du traitement.

Il est toujours apparent dès les 48 premières heures, et ne se manifeste nullement en cas d'échec.

Lorsque la posologie a dû être réajustée, l'effet natriurique est devenu manifeste dès l'accroissement de la dose de 8109 CB (400 à 600 mg).

b) Délai d'apparition d'une diurèse sodée supérieure ou égale à 100 mEq/24 heures

Dans l'ensemble, la diurèse sodée reste régulière, et ne procède que rarement par décharges. Habituellement, elle s'élève progressivement pour atteindre ensuite un plateau où elle se maintient plus ou moins longtemps, avant de redescendre parfois progressivement, mais sans atteindre, si le traitement est poursuivi, une valeur très

basse, et sans revenir au faible niveau des éliminations initiales.

La valeur de 100 mEq/ 24 heures est dépassée après :

- 2 jours de traitement : 4 fois
- 3 jours de traitement : 8 fois
- 4 jours de traitement : 2 fois
- 5 jours de traitement : 4 fois
- 6 jours de traitement : 2 fois
- 7 jours de traitement : 1 fois
- 9 jours de traitement : 1 fois

Ces chiffres ne sont pas atteints dans deux cas de succès où la diurèse sodée demeure médiocre :

La natriurie se caractérise donc par :

- sa précocité. Elle se déclenche dans les 48 premières heures du traitement, dans tous les cas où celui-ci est efficace. Cette notion se trouve, comme pour la diurèse aqueuse, confirmée par l'étude des 2 observations au cours desquelles la posologie a dû être réajustée.
- sa puissance. Les tableaux précédents montrent un accroissement moyen des éliminations sodées atteignant près de 6 fois la valeur de la natriurie initiale, dans les cas où le traitement se montre efficace tandis que la valeur moyenne de l'effet natriurique maximum atteint une valeur considérable.

4/ Evolution de la Chlorurie (Tableau VI)

La chlorurie est accrue par le traitement.

1) Fréquence.

Une élévation importante de la chlorurie est notée 24 fois.

Observations	Avant	Pendant
	mEq/24 h.	
1	99	184
2	32.7	204
3	5	5
	-	5
4	21.73	37.9
5	-	74.3
6	276	273
7	5	56.4
7'	11.7	58.9
8	34	77
9	14	162
10	-	117
11	16	166
12	21.3	40
13	10.5	161
	108	113
14	28	27
15	9.5	13.4
16	148	176
17	432	158
18	28	53
19	-	9.8
20	18	125
20'	29.4	69
21	18	77
22	17	5
22'	30	75
	20	60
23	8	56.3
	25.5	45
24	40.3	133
25	16	37
26	33	163.7
27	30.6	107.2
28	25.6	101.5
29	11	34

TABLEAU N° VI - EVOLUTION DE LA CHLORURIE MOYENNE

2) Importance .

a/ - Comparaisons des concentrations urinaires du chlore avant et pendant traitement

Concentration (mEq/l)	Avant	Pendant	%
Ensemble	42.2	58.5	139 %
Succès	31.5	58.7	189 %

b/ - Comparaison des éliminations urinaires du chlore par 24 heures avant et pendant traitement

Elimination mEq/24 h.	Avant	Pendant	%
Ensemble	68.8	114.6	166 %
Succès	58	115.8	199 %

3) Chronologie

Elle est dans l'ensemble absolument parallèle à celle de la natriurie.

L'évolution de la diurèse chlorée est donc également caractérisée par :

- sa précocité : la chlorurie s'amorce 24 à 48 heures après administration de la dose efficace
- sa puissance : l'élimination chlorée double en moyenne dans les cas où le traitement se montre efficace, et dépasse alors 100 mEq.

5/ - Evolution de la Kaliurie

1) Sens et fréquence des variations.

Chez tous les malades, à l'exception d'un seul, la concentration urinaire en potassium se trouve diminuée. La diminution peut parfois être très importante.

Dans le seul cas où la concentration potassique est augmentée, cette augmentation demeure modérée (12 à 19 mEq/l.)

En revanche, les éliminations globales se trouvent, tantôt légèrement diminuées (11 fois), tantôt légèrement augmentées (15 fois), tantôt inchangées (3 fois).

Cette dissociation entre l'évolution des concentrations et celle des éliminations globales, tient à ce que la baisse des concentrations potassiques ne compense pas toujours l'augmentation des éliminations liées à l'accroissement du volume urinaire.

2) Importance

a) Comparaison des concentrations moyennes avant et pendant traitement

Concentrations (mEq/l.)	Avant	Pendant	%
Ensemble	34.5	21.62	62 %
Succès	32.4	20.7	64 %
Echecs	24	16.5	69 %

b) Comparaison des éliminations globales des 24 heures

Eliminations (mEq/24 h.)	Avant	Pendant	%
Ensemble	28.74	33.14	116 %
Succès	24	35	143 %
Echecs	25	27.5	110 %

Observations	Avant	Pendant
1	31	31
2	45.5	38.9
3	24.2	29
	-	28.75
4	21.73	67.10
5	-	31.2
6	58	51.5
7	25.5	35
7'	35	30
8	26	19.4
9	21	33
10	-	39
11	21	36
12	17	22
13	24	37
	30.5	45.5
14	36	26
15	38	17
16	49	37
17	36	52
18	9	23
19	-	15.2
20	66	75
20'	81.7	64.6
21	30	33.5
22	36	34
22'	40	35
	30	25
23	20	20
	18	20
24	20	27
25	17	16
26	37	59
27	17	56
28	24.3	37.2
29	15	15

TABLEAU N° VII - EVOLUTION DE LA KALIURIE MOYENNE

6/ - Comparaison des éliminations aqueuses et électrolytiques entre elles
.....

1) *Diurèse aqueuse et natriurie*

a) - comparaison du sens de variation
.....

Dans l'ensemble, les deux réponses sont parallèles.
Une discordance est à noter dans 3 cas :

- un échec
- 2 cas douteux, l'un sans amélioration clinique, l'autre avec amélioration clinique.

Dans tous les cas où la thérapeutique par le 8109 CB se montre efficace, les augmentations de la diurèse et celles de la natriurie sont parallèles.

A cette règle, une seule exception : chez un malade, l'amélioration clinique du syndrome oedémato-ascitique survient, sous légère natriurie, sans élévation concomitante de la diurèse aqueuse.

Le pourcentage d'augmentation des éliminations sodées par 24 heures est toujours plus marqué que celui des éliminations hydriques.

b) - Comparaison des chronologies respectives
.....

16 fois nous pouvons situer avec une précision suffisante les chronologies respectives des diurèses aqueuses et sodées :

- 9 fois elles apparaissent contemporaines
- 6 fois la diurèse sodée précède la diurèse aqueuse
- 1 fois la diurèse aqueuse précède de 24 heures la diurèse sodée.

2) Natriurie et chlorurie

Elles ont une évolution parallèle.

3) Kaliurie et natriurie.

La kaliurie et la natriurie ont une évolution opposée.

Ceci apparaît à l'étude du rapport Na/K.

Rapport Na/K	Avant	Pendant	%
Ensemble	1,14	4,3	370 %
Succès	0,59	3,5	593 %

7/ - Variation des électrolytes sanguins

1) Evolution de la natrémie (Tableau VIII)

Pour apprécier la natrémie, comme tous les autres paramètres sanguins, nous avons comparé les valeurs recueillies avant traitement ou au tout début de celui-ci, et celles notées en fin de traitement ou immédiatement après.

a) - La natrémie est inchangée en fin de traitement 17 fois :

.....

Observations n° : 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 16, 17, 18, 23, 26,
27, 28, 29 B.

Cependant une étude plus précise des observations permet de constater un certain nombre de particularités :

Observations	Début Traitement	Fin Traitement
1	136	136
2	139	137
3	131 126	129 122
4	136	135
5	139	132
6	138	137
7	131	130
7'	134	139
8	138	138
9	135	139
10	140	137
11	133	140
12	136	140
13	131 126	138 129
14	127	136
15	128	132
16	144	141
17	136	139
18	134	132
19	136	127
20	136	130
20'	136	130
21	136	125
22	114	129
22'	124 132	127 131
23	141 140	137 137
24	139	131
25	138	133
26	141	140
27	126	127
28	135	137
29	134	136

TABLEAU N° VIII - EVOLUTION DE LA NATREMIE SOUS TRAITEMENT

- dans un cas (13 B), une augmentation de 7 mEq se produit à la fin de la première séquence de la cure, la natrémie passant de 131 à 138 mEq, mais une chute importante intervient dans l'intervalle entre les deux séquences, et au début de la seconde phase, la natrémie n'est plus que de 126 mEq, une légère remontée ayant lieu en fin de traitement à 129 mEq.
 - Au cours de l'observation 18 B une baisse de la natrémie se manifeste en cours de traitement, conduisant à une hyponatrémie nette, mais cette variation est transitoire et la correction s'effectue en fin de traitement.
 - Dans un cas enfin (27 B) , le maintien sous 8109 CB d'une hyponatrémie initiale semble au moins partiellement due à l'administration concomitante de sérum glucosé et de ROCMALINE puisque cette baisse de la natrémie est déjà notée avant administration de 8109 CB, dès le début du traitement par sérum glucosé et ROCMALINE.
- b) - La natrémie est augmentée 5 fois : Observations n° 7 7', 11, 14, ... 15, 22 22', B

Cette augmentation est en moyenne de 8,6 mEq, les valeurs extrêmes étant de 4 et 15 mEq.

Il s'agit d'une augmentation relative liée à la correction d'une hyponatrémie de départ, franche, et non d'une évolution vers un état d'hypernatrémie.

L'hyponatrémie de départ est d'explication variable :

- dans deux observations (15 et 22 B) , elle est manifestement due à l'administration préalable d'autres diurétiques (LASILIX, EDECRINE).
- deux fois (11, 14 B) on assiste à sa constitution pendant la période d'observation. Elle est alors spontanée, mais il est permis de se demander si elle n'est pas le fait du régime instauré, qui est strictement dessodé.

- Enfin, dans l'observation 7 7'B, on dispose d'un seul chiffre de départ, ne permettant aucune interprétation.

c) - La natrémie est abaissée 7 fois : Observations n° 3, 5, 19, 20
..... 20', 21, 24, 25, B.

Il est à noter cependant que si dans 5 cas (5, 19, 21, 24, 25 B) , la diminution de la natrémie sous 8109 CB est régulière et progressive, il existe des variations particulières dans 2 observations :

- dans la première (3 B) , la chute de la natrémie enregistrée survient dans l'intervalle entre les deux séquences de la cure , et manifeste en fait une très légère tendance à la correction au cours de la deuxième séquence .
- dans le second cas (20, 20'B), la chute survient au cours de chaque cure et la natrémie se corrige dans l'intervalle séparant les deux cures, cependant qu'au cours de la seconde, la baisse de la natrémie se renforce après traitement.

Au total, la natrémie ne manifeste pas de tendance particulière.

Il apparaît que dans l'ensemble, les variations enregistrées sont de peu d'amplitude, bien que dans quelques cas le traitement par le 8109 CB soit suivi d'une baisse de la natrémie assez importante, alors que dans d'autres, au contraire, une hyponatrémie de départ, induite par des traitements diurétiques antérieurs se corrige.

2) Evolution de la chlorémie (Tableau IX)

La chlorémie manifeste des tendances parallèles.

a) - La chlorémie est inchangée 14 fois : Observations : 1, 2, 6, 7
..... 7', 9, 10, 15, 16, 17, 18
19, 20 20' , 26, 29 B.

Observations	Début Traitement	Fin Traitement
1	94	94
2	102	103
3	99 88	90 83
4	97	103
5	104	97
6	96	98
7	96	99
7'	101	105
8	103	106
9	110	198
10	103	100
11	102	108
12	107	99
13	106 97	102 98
14	97	93
15	81	81
16	100	98
17	99	101
18	101	98
19	96	94
20	99	92
20'	99	97
21	101	93
22	75	96
22'	95 99	94 99
23	106 105	105 98
24	102	97
25	94	101
26	105	102
27	84	93
28	104	98
29	97	98

TABLEAU N° IX - EVOLUTION DE LA CHLOREMIE

Dans un cas cependant (7 7' B) , il existe une augmentation transitoire en cours de traitement, et dans un autre (15 B) il s'agit du maintien d'une hypochlorémie franche à 81 mEq. Enfin dans l'observation 20 20'B, la chute de la chlorémie s'amorce au décours du traitement.

- b) - la chlorémie est diminuée 9 fois : Observations n° 3, 5, 12, 13,
..... 14, 21, 23, 24, 28, B

La baisse est en moyenne de 7,65 mEq, les valeurs extrêmes étant de 4 et 16 mEq.

La variation est régulière dans le sens de la baisse au cours du traitement chez l'ensemble des malades, mais dans l'observation 13 B, elle a lieu au cours de la première séquence du traitement, tandis que dans l'observation 23 B, elle se déclenche au cours de la deuxième séquence.

- c) - La chlorémie est augmentée 6 fois : observations n° 4, 8, 11,
..... 22, 22', 25, 27 , B

Deux fois cette augmentation est explicable par les thérapeutiques administrées antérieurement ou de façon concomittante :

- dans l'observation 22 B, il s'agit d'une hypochlorémie franche à 75 mEq induite par un traitement à l'EDECINE immédiatement antérieur.
- dans l'observation 27 B , l'administration de sérum glucosé et de ROCMALINE avant et pendant traitement entraîne une baisse de la chlorémie qui se corrige sous 8109 CB.

Il apparait donc que la chlorémie ne manifeste pas dans l'ensemble de tendances nettes à une variation dans un sens déterminé. Cependant, dans un pourcentage non négligeable de cas, une baisse des valeurs initiales se produit sous 8109 CB, sans qu'il y ait toujours alors, parallélisme avec la natrémie.

3) Variations de la kaliémie (Tableau X)

a) - La kaliémie est inchangée 11 fois : Observations n° 2, 6, 8,
..... 10, 13, 14, 16, 17, 19,
26, 29 B.

Il est cependant à noter que dans ce groupe, 4 fois (6, 14, 17, 26B), une augmentation transitoire apparaît en cours de traitement, dépassant même 5 mEq dans 2 cas (6, 17 B).

Par ailleurs, une augmentation légère est constatée dans l'observation 13 B, mais elle se manifeste dans l'intervalle séparant les deux séquences du traitement, tandis que les valeurs notées au début de chaque cure se maintiennent durant celle-ci.

b) - La kaliémie est augmentée 17 fois : Observations n° 3, 4, 5,
..... 7 7', 9, 11, 12, 15
18, 20 20', 21, 22 22', 23, 24, 25, 27, 28 B.

L'augmentation moyenne est de 1.01 mEq, supérieure à 1 mEq : 9 fois ; les variations extrêmes atteignant 0,5 et 2,4 mEq. La valeur de 5 mEq est dépassée deux fois en fin de traitement (3, 7 7', B) atteignant même 5,8 mEq (7 7'B).

De plus, une analyse plus précise des résultats permet de constater 10 fois une élévation de la kaliémie en cours de traitement à des valeurs supérieures à celles obtenues en fin de cure (Observations n° 3, 4, 8, 12, 18, 20 10', 22 22', 25, 27 B) : dans 3 cas (3, 12, 20 20', B) , ces valeurs dépassant 5 mEq, atteignant 5,8 mEq (3B), 5,1 mEq (12B) , 5,2 mEq (20 20'B).

Dans un cas, (15B) , l'augmentation de la kaliémie et la responsabilité du 8109 CB sont discutables, car :

- .. d'une part la valeur en fin de traitement ne dépasse pas 3,1 mEq.
- .. d'autre part le malade est en hypokaliémie sévère au début du traitement
- .. enfin le 8109 CB reste par ailleurs sans action.

Observations	Début Traitement	Fin Traitement
1	4.3	3.6
2	4.3	4
3	3.6	4.5
	5.8	5.1
4	3.1	3.7
5	4	4.7
6	4.4	4.5
7	3.4	4.6
7'	4.5	5.8
8	4.1	4.5
9	4	4.5
10	4.3	4.2
11	3.7	4.2
12	4.3	4.8
13	4	4.3
	4.5	4.5
14	4.3	4.3
15	2.5	3.1
16	4.6	4.8
17	4.9	4.6
18	3.8	4.8
19	3.5	3.6
20	3.4	5.2
20'	3.9	4.2
21	3.8	4.5
22	3.7	4.5
22'	4.3	4.4
	4.1	4.3
23	3.4	4.6
	3.6	4.7
24	2.3	4.4
25	3.4	4.5
26	3.5	4.9
27	2.4	4
28	3.6	4.7
29	4.3	4.3

TABLEAU N° X - EVOLUTION DE LA KALIEMIE

Dans deux observations (4, 22 22' B), l'augmentation de la kaliémie se manifeste au cours de la première cure et les variations se font dans le sens d'un maintien des valeurs acquises.

c) - la kaliémie est abaissée une fois
.....

Il s'agit de l'observation 1 B, au cours de laquelle le 8109 CB est administré à la dose de 100 mg par jour, en association au CORTANCYL, sans aucun effet.

Au total, la kaliémie sous 8109 CB marque une nette tendance à l'augmentation, sans que jamais, au cours de notre étude, se soit rencontrée d'hyperkaliémie franche.

Il est remarquable que dans les cas où la kaliémie n'a pas varié en fin de traitement, une augmentation transitoire, quelquefois importante, ait pu se manifester en cours de cure.

8/ - Variations de l'Urée sanguine (Tableau n° XI) -----

1) *L'urée sanguine est inchangée 23 fois* : Observations n° 1, 2, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 20', 21, 24, 25, 26, 27, 29 B.

Il est à noter que dans 22 observations, cette absence de variation traduit le maintien de valeurs normales, tandis que dans un cas (15 B), il s'agit du maintien de valeurs de départ élevées.

2) *L'urée sanguine est diminuée deux fois* : Observations n° 13, 22 22'B.

En fait, l'étude détaillée des résultats fait apparaître que dans l'observation 13 B, cette baisse reste très modérée, la valeur de départ étant déjà normale.

Observations	Début Traitement	Fin Traitement
1	0.12	0.14
2	0.23	0.22
3	0.29 0.65	0.27 0.70
4	0.18	0.16
5	0.27	0.34
6	0.31	0.41
7	0.70	0.80
7'	0.68	0.95
8	0.16	0.12
9	0.18	0.22
10	0.14	0.20
11	0.13	0.20
12	0.17	0.25
13	0.35 0.30	0.30 0.22
14	0.18	0.24
15	0.58	0.65
16	0.20	0.18
17	0.22	0.31
18	0.14	0.29
19	0.18	0.16
20	0.24	1.36
20'	0.16	0.17
21	0.11	0.18
22	0.47	0.40
22'	0.19 0.24	0.16 0.28
23	0.22 0.38	0.18 0.58
24	0.09	0.16
25	0.17	0.27
26	0.10	0.20
27	0.16	0.16
28	0.19	0.41
29	0.15	0.19

TABLEAU N° XI - EVOLUTION DE L'UREE SANGUINE

Dans l'observation 22 B, la baisse apparaît à première vue sensible, les valeurs de départ étant à la limite supérieure de la normale. Mais il s'agit d'un malade soumis à un traitement par EDECRINE immédiatement avant le début de la cure par le 8109 CB, et les variations de l'urée s'expliquent plutôt par l'interruption de l'acide ETHACRYNIQUE. Il faut cependant noter que le 8109 CB n'a pas accentué le déséquilibre.

3) *L'urée sanguine est augmentée 4 fois* : Observations n° 3, 7 7', 23, 28 B.

L'analyse de ces quatre cas permet de faire les constatations suivantes :

- .. dans l'observation 3 B, l'augmentation de l'urée sanguine s'inscrit dans le cadre d'une évolution vers l'issue fatale en quelques jours. Il serait à priori tentant de parler de syndrome hyperazotémie, hyperkaliémie (5 mEq), hyponatrémie (122 mEq), lié au diurétique. Mais on doit remarquer que l'élévation de l'urée sanguine se produit avant la reprise du 8109 CB et après une interruption de traitement de 8 jours.
- .. dans l'observation 7 7'B, une insuffisance rénale existe avant le début du traitement et évolue relativement peu sous 8109 CB : l'urée passe en effet de 0.80 g avant traitement à 0.95 après traitement. Cette augmentation des valeurs de l'urée sanguine reste modérée sous traitement diurétique.
- .. dans l'observation 23 B, l'augmentation de l'azotémie sous 8109 CB est très nette (0.22 à 0.58 g), et une hyperazotémie s'amorce, qui se confirme après la fin du traitement (0.98, 1.18 g sous poursuite d'ALDACTONE). Au total, une insuffisance rénale s'installe au décours du traitement par le 8109 CB. Il s'agit d'une malade qui reçoit en dehors des SPIROLACTONES, VALIUM, VITAMINE B1, VITAMINE B6, FURADOINE (cure de 8 jours). De plus, elle souffre d'une infection urinaire ancienne et présente avant traitement diurétique une nette perturbation de sa clairance à la créatinine.

On se trouve ici :

- devant une altération rénale préalable
- devant une aggravation au décours du traitement par le 8109 CB, aggravation accentuée par le maintien du traitement diurétique. On peut donc soupçonner une part de responsabilité des mesures thérapeutiques.

.. dans l'observation 28 B, l'augmentation constatée bien que très nette (0.19, 0.41 g.) n'amène jamais l'urée sanguine à des valeurs anormales.

Il apparaît donc que dans la très grande majorité des cas, l'urée sanguine ne varie guère sous 8109 CB. Bien plus, lorsque celle-ci est augmentée par des traitements diurétiques antérieurs, l'augmentation n'a pas tendance à se confirmer.

Cependant une observation isolée peut laisser supposer une action toxique rénale.

9/ - Evolution de la réserve alcaline (Tableau XII).

1) *La réserve alcaline est inchangée en fin de traitement 3 fois :*

Observations n° 15, 16, 27 B.

Il apparaît cependant que dans ces cas, elle connaît des modifications en cours de traitement :

- dans l'observation 15 B, la réserve alcaline augmente de 4 mEq au début du traitement, puis revient aux valeurs initiales.
- dans l'observation 16 B, au contraire, la RA connaît une baisse de 2 mEq au 8^e jour de traitement, puis revient aux chiffres de départ.

Observations	Début Traitement	Fin Traitement
1	24	22.5
2	24	26
3	21	22.5
	24	27.5
4	24.5	20.5
5	21	18.5
6	27	23.5
7	26.5	21
7'	20	14
8	18	16
9	17.5	21.5
10	-	-
11	21.5	21
12	21	17
13	21	24
	23	24
14	24.5	22.5
15	33	30.5
16	24	25.5
17	20	22.5
18	21.5	21
19	23	20.5
20	22.5	21
20'	21	19
21	23.5	18.5
22	25.5	18.5
22'	16.5	19
	18	20.5
23	23.5	20.5
	20.5	20.5
24	-	-
25	26	10.5
26	24.5	27.5
27	20.5	20
28	18	20
29	24	21.5

TABLEAU N° XII - VARIATIONS de la RESERVE ALCALINE

- dans l'observation 27 B, la RA augmente très franchement (6 mEq) , mais cette variation est sans signification, compte tenu de l'administration, en même temps que le 8109 CB, de sang, de sérum glucosé et de ROCMALINE.

2) *La RA est augmentée en fin de traitement 8 fois* : Observations n° 2, 3, 9, 13, 14, 17, 26, 28 B.

Dans un seul cas (17 B), l'augmentation marque un pic sous traitement.

3) *La RA est abaissée 16 fois* : observations n° 1, 4, 5, 6, 7 7', 8 11, 12, 18, 19, 20 20', 21, 22, 23, 25, 29 B.

Dans l'ensemble, cette baisse de la RA est régulière. Il existe cependant deux exceptions :

- dans l'observation 6B, au cours de laquelle la baisse est régulière jusqu'au 11ème jour de traitement, pour amorcer une correction le dernier jour de la cure.
- dans l'observation 8B, où la variation en cours de traitement se fait dans le sens d'une augmentation au 8ème jour, puis d'une chute.

Dans l'observation 22 22'B, où la baisse (7,5 mEq) se produit au cours de la première cure, tandis que dans la cure suivante apparaît une tendance à l'augmentation, la discordance dans le sens des variations s'explique par le fait que le malade a reçu immédiatement avant la première cure, un traitement d'EDECINE, entraînant une ascension de la R.A.

La R.A. marque donc, sous traitement par le 8109 CB, une légère et inconstante tendance à la baisse.

10/ - Variation des Protides totaux (Tableau n° XIII)

- 1) *Les protides totaux sont inchangés 5 fois* : Observations n° 2, 8, 12, 15, 16 B.

Il existe cependant, dans trois cas (2, 8, 16B), une légère augmentation en cours de traitement, mais cette élévation est de caractère transitoire.

- 2) *Les protides totaux sont diminués 2 fois* : Observations n° 19, 3B.

- 3) *Les protides totaux sont augmentés 20 fois* : Observations n° 1, 4, 5, 6, 7 7', 9, 11, 13, 14, 17, 18, 20 20', 21, 22 22', 23, 25, 26, 27, 28, 29 B.

Cette augmentation des protides totaux est, le plus souvent, régulière. Il existe cependant un certain nombre de cas pour lesquels l'augmentation connaît un pic pendant le traitement, suivie d'une légère baisse. Mais dans ces cas, en fin de traitement, la protidémie reste supérieure ou égale à la protidémie de départ.

4 fois l'augmentation des protides est un phénomène isolé (11, 13, 17, 22B). Cette augmentation isolée est marquée 2 fois, discrète 2 fois.

Dans les 4 cas, il s'agit de malades qui ont vu leur ascite disparaître et leur état clinique s'améliorer.

On peut interpréter cette élévation des protides comme l'expression de l'amélioration des fonctions hépatiques (ou comme la traduction d'une dysglobulinémie progressivement plus marquée).

Dans les autres cas, tantôt l'élévation des protides fait suite à des apports répétés de plasma et de sang, tantôt celle-ci évolue en dehors de toute interférence thérapeutique, mais parallèlement à une élévation de l'hématocrite suggérant une hémococoncentration post-diurétique

Observations	Début Traitement	Fin Traitement
1	18.70	20.15
2	15.60	15
3	17	17.75
	17	16.3
4	17	20.40
5	15.60	19
6	15.80	18
7	14.10	18.50
7'	17	16.80
8	15.80	15.60
9	16.30	19.45
10	-	-
11	14.10	17.50
12	16.05	15
13	16.30	16.80
	18.20	18
12	15.35	16.05
15	12.15	12.15
16	18.50	19
17	18.45	19.9
18	15.35	17.25
19	15.60	14.10
20	16.50	21.50
20'	17.5	16.5
21	14.5	19
22	18.5	20
22'	19.4	17.7
	18	20.8
23	15	16
	16.3	19
24	-	-
25	18	19.
26	15.70	17.75
27	17	20
28	16	21.5
29	17.7	20.6

TABLEAU N° XIII - EVOLUTION DES PROTIDES TOTAUX

Au total, les protides totaux manifestent, en règle générale, une nette tendance à l'augmentation sous 8109 CB.

11/ - Variations de l'Hématocrite (Tableau XIV)

- 1) *l'Hématocrite est inchangée 9 fois* : Observations n° 8, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 23 B.

Cependant dans l'observation 13 B, les valeurs de l'hématocrite, augmentées au début de la seconde cure, reviennent par la suite à des chiffres identiques à ceux de départ.

Au contraire, dans l'observation 23 B, il existe une baisse manifeste de l'hématocrite au cours du traitement (6 %), qui se corrige ensuite.

- 2) *l'Hématocrite est diminuée 3 fois* : observations n° 3, 20 20', 22 22'B.

Mais toujours de façon très modérée.

- 3) *l'Hématocrite est augmentée 15 fois mais toujours modérément* :
Observations n° 1, 2, 4, 5, 6, 7 7', 9, 14, 18, 21, 25, 26, 27, 28, 29B.

Cette augmentation se fait dans la majorité des cas de façon régulière et progressive au cours du traitement. Cependant, dans un certain nombre de cas, il existe un pic d'augmentation en cours de cure, suivi d'une ébauche de correction.

Dans l'observation 27 B, l'augmentation de l'hématocrite ne peut être attribuée avec certitude au 8109 CB ; la malade reçoit en effet dans le même temps, une série de transfusions sanguines.

Observations	Début Traitement	Fin Traitement
1	41 %	43 %
2	37	39
3	41	42
	40	37
4	28	34
5	36	41
6	40	42
7	27	43
7'	36	34
8	36	34
9	34	38
10	-	-
11	30	31
12	30	31
13	26	26
	30	27
14	40	47
15	42	42
16	40	39
17	47	48
18	33	36
19	30	30
20	45	48
20'	43	41
21	32	42
22	35	31
22'	35	31
	33	32
23	39	38
	33	39
24	-	-
25	34	36
26	36	41
27	28	30
28	30	34
29	39 %	42 %

TABLEAU N° XIV -- EVOLUTION de l'HEMATOCRITE

Les variations dans l'ensemble sont peu marquées. Elles traduisent, dans la plupart des cas, une légère tendance à l'hémoconcentration, comme le prouve l'évolution parallèle des protides.

12/ - Variations de la clearance à la créatinine
et du volume sanguin dans une observation (29 B)

La clearance à la créatinine mesurée avant traitement est de 120 ml/mn. Elle est en fin de traitement de 91 ml/mn, mais baisse à 57 ml/mn 3 jours après l'arrêt du traitement, pour revenir à 95 ml/mn 14 jours après.

La masse sanguine, quant à elle, marque une très légère tendance à l'augmentation en cours de traitement.

13/ - Etude des résultats en fonction des conditions
pathologiques

1) - *Etude des fonctions hépatiques*

Tous nos malades ont des fonctions hépatiques nettement perturbées. L'impossibilité d'évaluer le degré d'insuffisance hépatique par les tests biologiques employés, interdit d'établir une relation entre l'état hépatique et le caractère de la réponse. Certaines observations

privilégiées permettent pourtant de conclure qu'une réponse diurétique est possible malgré un degré d'altération très avancé. Ainsi chez un malade, l'effet diurétique est manifeste malgré une radio-activité hépatique abaissée dans des proportions considérables.

2) - *Etat rénal.*

Nous ne pouvons tirer aucune conclusion quant à l'état rénal, la quasi totalité de nos malades ayant au départ un état rénal satisfaisant. Chez un malade (7 7'B) , une hyperazotémie initiale modérée n'empêche pas la réponse diurétique.

3) - *Valeur de la natrémie initiale*

Un effet diurétique satisfaisant est obtenu pour des natrémies initiales comprises entre 114 et 146 mEq.

8 des 23 succès sont observés avec une natrémie initiale inférieure ou égale à 135 mEq.

Le seul échec manifeste est noté chez un malade dont la natrémie est à 126 mEq. En revanche, un effet diurétique certain quoique modeste, est relevé dans une observation (22 B), où la natrémie après traitement par l'EDECINE est à 114 mEq.

D'autre part, une bonne réponse diurétique est notée chez un malade dont la natrémie initiale est à 126 mEq.

4) - *Hyperaldostéronisme.*

Nous admettons comme témoins d'un hyperaldostéronisme, une natriurie très basse, associée à un rapport sodium sur potassium inférieur à 1.

L'hyperaldostéronisme est noté dans 16 cas. Le traitement s'y montre toujours efficace, à l'exception d'un seul malade.

A l'inverse, 5 malades ne présentent pas d'hyperaldostéronisme, et tirent cependant bénéfice du 8109 CB.

Dans les autres cas, l'hyperaldostéronisme est discutable.

5) - Conditions cliniques.

Le 8109 CB exerce une action diurétique aussi bien chez des malades avec des antécédents de décompensation, que chez des sujets présentant leur premier épisode de rétention hydro-saline.

L'ancienneté de la décompensation n'est pas un facteur d'inefficacité.

Le degré de rétention hydrosaline n'a aucune influence. L'existence d'hémorragies digestives, d'un ictère, de signes d'encéphalopathie porto-cave, laissent persister les chances d'efficacité du diurétique.

L'analyse des circonstances du seul échec (3B) , montre que cette malade est la seule de la série à réunir tous les éléments de mauvais pronostic :

- hyponatrémie
- plusieurs antécédents de décompensation
- présence d'hémorragie, d'un ictère, de troubles de la conscience avant même le début du traitement.

14/ - Action sur l'état fonctionnel hépatique.

Elle est appréciée par l'étude avant et après traitement des paramètres suivants : taux de prothrombine, bilirubine, transaminases, épreuve à la BSP, Mac Lagan, Hanger, Gros, Cholestérol total.

Compte tenu des conditions particulières dans lesquelles le traitement s'est déroulé pour chaque malade, l'estimation de l'évolution de l'état fonctionnel hépatique sous traitement est possible 8 fois. Dans tous ces cas, aucune amélioration globale n'est appréciée. Il est cependant remarquable que dans l'ensemble, existe une tendance à la correction de l'hypoprothrombinémie initiale.

15/ - Tolérance locale du produit.

L'injection intra-veineuse n'a jamais déterminé le moindre malaise général. Certains sujets décrivent au moment de l'injection une sensation de brûlure veineuse.

L'injection intra-musculaire est douloureuse.

16/ - Accidents.

1) *Accidents sanguins*

Nous n'en avons noté aucun.

2) *Accidents rénaux*

Le problème a été abordé à l'occasion de l'étude de l'azotémie : aucune influence du 8109 CB ne semble pouvoir être retenue, dans un cas excepté : il s'agit de l'observation 23 B, où une insuffisance rénale s'aggrave au décours du traitement par le 8109 CB, et s'accroît sous maintien d'un traitement diurétique d'entretien.

3) *Accidents hémorragiques*

Deux hémorragies digestives mortelles viennent clore l'évolution du syndrome de rétention hydrosodée chez deux malades. Le problème est de savoir si la déplétion hydroélectrolytique est à l'origine de leur survenue.

- Chez le premier malade (7 7'B), l'autopsie montre l'existence d'un saignement gastrique en nappe, mais ne retrouve pas les lésions qui sont habituellement à l'origine d'hémorragies digestives " a vacuo ", ulcérations ou ruptures de varices oesophagiennes. C'est là un premier argument qui vise à écarter la responsabilité de la déplétion, encore qu'il ne soit pas exclu que celle-ci puisse agir par de simples perturbations vaso-motrices.

Un second argument dans le même sens est fourni par le

fait que l'hémorragie digestive est contemporaine, non point de l'assèchement, mais au contraire, d'une reprise du processus de rétention hydrosodée, reprise survenant 48 heures après que le traitement ait été interrompu en raison de la survenue de légers troubles de la conscience.

Cet arrêt de la thérapeutique est suivi d'une très nette baisse de la diurèse hydro-sodée, d'une reprise de poids ainsi que d'une augmentation du volume de l'abdomen, tous éléments expliquant et prouvant la reconstitution de l'ascite. Dans ce cas, si l'on doit admettre une explication mécanique de l'accident, il faut incriminer plutôt la brusque reconstitution de l'ascite.

- Chez le second malade (15 B), le facteur mécanique n'apparaît pas non plus évident, puisque le traitement diurétique n'a pas été efficace. Tout au plus, peut-on noter dans les 24 heures précédant l'hémorragie, le passage brusque du volume des éliminations hydriques de 0.500 à 2 litres, d'une urine aqueuse, sans aucune augmentation des éliminations sodées, ni modification du périmètre abdominal. Il faut aussi signaler une ponction de 0,500 l. 48 heures avant l'hémorragie, élément susceptible d'avoir perturbé la dynamique circulatoire abdominale.

Au total, dans ces deux cas, la responsabilité de l'action diurétique du 8109 CB ne peut être affirmée. En revanche, d'une part l'hémorragie digestive fait partie d'un ensemble caractérisé d'insuffisance hépatique, avec troubles de la conscience, poussée ictérique, et, dans le premier cas, apparition de taches purpuriques ; d'autre part, l'existence préalable d'une altération de la muqueuse gastrique, gastrite ou varices oesophagiennes, peut y être affirmée par la notion d'hémorragies digestives antérieures. C'est dans cette association d'une altération locale et d'un trouble de la crase sanguine liée à la perturbation de la fonction hépatique, que réside sans doute l'explication la plus plausible des hémorragies terminales.

Le problème de la responsabilité du 8109 CB doit donc être posé en termes d'insuffisance hépatique. Or, rien ne prouve dans les différentes observations, que le diurétique puisse détériorer les fonctions métaboliques du foie.

4) Accidents par désordres hydroélectrolytiques.

Comme nous l'avons vu à propos de l'étude des variations des électrolytes sanguins, nous n'avons guère rencontré de désordres hydroélectrolytiques.

Il nous a été possible d'observer chez l'ensemble des malades une légère tendance à l'hémoconcentration, mais nous n'avons jamais rencontré de syndrome "hyperazotémie, hyperkaliémie, hyponatrémie".

Ce syndrome apparaît toujours chez des malades qui réagissent très bien au traitement par les SPIROLACTONES. Il se manifeste assez rapidement au cours du traitement, le plus souvent dès la fin de la première semaine, et se traduit par l'apparition de troubles de la conscience. Un état semi-comateux s'installe, souvent accompagné d'une oligurie brutale. L'ionogramme sanguin fait alors apparaître une augmentation de l'azotémie et une hyperkaliémie nette, tandis que la natrémie est effondrée, avoisinant 120 mEq, et toujours inférieure à 135 mEq.

Ce syndrome est de mauvais pronostic, le décès survenant dans la majorité des cas.

Le tableau présenté par deux malades, se rapproche d'un tel syndrome, mais en fait, ce diagnostic ne peut être retenu.

- a/ Dans l'observation 3 B, il existe bien une hyponatrémie, une azotémie, une kaliémie élevée. Mais l'étude plus précise de cette observation fait apparaître certains éléments discordants :

.. la natrémie baisse dans l'intervalle qui sépare les deux séquences de la cure, donc en l'absence de tout traitement diurétique, et alors que sont poursuivies des perfusions de sérum glucosé associé à de la ROCMALINE. Au contraire, dès la reprise du 8109 CB la natrémie passe de 120 à 122 mEq en 48 heures.

- .. la kaliémie atteint 5,8 mEq avant le début de la seconde cure, et marque une baisse franche dès la reprise du 8109 CB puisque sa valeur est alors de 5,1 mEq.
- .. l'urée sanguine marque une élévation brusque durant la période d'arrêt du traitement : en effet, tandis que les valeurs de l'azotémie se situent entre 0,20 et 0,30 g. au cours de la première séquence du traitement, brutalement, alors que le 8109 CB est interrompu depuis 5 jours, l'azotémie monte à 0,65 g et se maintient dans la seconde séquence du traitement. Aucune explication nette n'apparaît, cependant il convient de noter que l'augmentation de l'urée sanguine suit de 24 heures l'arrêt des perfusions de sérum glucosé.
- .. enfin le traitement diurétique est resté inefficace.

Au total, il n'est pas possible de parler à propos de cette malade, de syndrome "hyperazotémie, hyperkaliémie, hyponatrémie". Il ne peut être non plus, question d'imputer la responsabilité des troubles au 8109 CB puisqu'aussi bien ils surviennent à son interruption, et tendent, au moins sur le plan biologique, à s'amender à sa reprise.

- b/ Dans le second cas (7 7'B) le diagnostic peut également être récusé :
.....

- .. la natrémie est normale
- .. l'urée sanguine est élevée, mais l'élévation précède l'instauration du traitement, et ne marque pendant celui-ci qu'une légère tendance à l'accroissement (0,60 à 0,95 g.)

En fait, tout se ramène donc à une hyperkaliémie modérée.

17/ - Durée de l'effet du 8109 CB. Phénomènes de rétention post-thérapeutique.

Il est possible de juger le maintien de l'action diurétique après 24 séries de 8109 CB.

Dans 18 de ces 24 cas, aucun autre diurétique n'est administré en relai. 6 fois, le relai est pris par une autre thérapeutique : ALDACTONE 5 fois, CORTICOIDES 1 fois. Cette période d'observation post-thérapeutique varie d'une semaine à 1 mois.

1) *Chez les malades n'ayant aucune thérapeutique diurétique de relai, deux types de comportement sont notés :*

a/ - Dans la plupart des cas (15 sur 18) , la diurèse aqueuse, tout en s'abaissant légèrement, se maintient à un niveau très satisfaisant. En revanche, la natriurie s'effondre, atteignant le plus souvent des concentrations comprises entre 0 et 10 mEq/l. Cette rétention sodée se manifeste précocement (24 heures). La diurèse potassique reste forte mais sans présenter d'accroissement important par rapport à la période thérapeutique. Parallèlement à la reconstitution de cet état d'hyperaldostéronisme, 6 fois une reprise de poids et une reconstitution de l'ascite sont notées.

b/ - Dans les cas restants, aucun phénomène de rétention hydro-saline n'est observé.

Parmi ces 18 malades, 4 n'ont pas d'hyperaldostéronisme au départ, 3 de ces derniers ne présentent pas de rétention post-thérapeutique.

2) *Dans le groupe des malades recevant un diurétique de relai : 3 prennent de l'ALDACTONE chez eux, 2 au cours de leur hospitalisation. Les diurèses aqueuses et sodées se maintiennent à des niveaux satisfaisants.*

Pour l'un d'entre eux, sous ALDACTONE, le chiffre de la natriurie reste élevé, chez les autres, il est beaucoup plus modeste, mais demeure appréciable. Il n'y a en tous cas, aucun effondrement du sodium urinaire.

Un malade reçoit des corticoïdes (à doses il est vrai modérées : 20 mg). La corticothérapie se montre incapable d'empêcher la rétention post-thérapeutique.

Dans le cas précédent, CORTICOIDES et ALDACTONE sont successivement employés. L'ALDACTONE se montre en mesure de maintenir une diurèse hydro-sodée que le CORTANCYL n'a pu conserver.

II - CHEZ LES CARDIAQUES

A - EXPRESSION DES RESULTATS DE L'ESSAI THERAPEUTIQUE CHEZ 15 MALADES.

Il faut remarquer que, si nous disposons pour certains sujets, d'une période d'observation témoin, où il est possible d'apprécier le volume et les qualités de la diurèse spontanée, ce qui fournit une base de comparaison valable, pour d'autres malades, il n'en est pas ainsi :

- pour certains, la période témoin fait défaut, parce que des impératifs d'urgence ont conduit à recourir sans attendre, au traitement diurétique.
- pour d'autres, nous connaissons bien la diurèse avant 8109 CB, mais il s'agit d'une diurèse provoquée par un autre diurétique.

Nous sommes ainsi amenés à ne retenir dans les tableaux comparatifs qui vont suivre, que les seuls malades chez lesquels existe une période témoin valable. Nous les rangerons sous la dénomination de groupe A. La composition de ce groupe est variable suivant le paramètre étudié : il est de 13 malades pour les volumes urinaires, mais n'est plus que de 10 sujets pour les éliminations électrolytiques qui font parfois défaut. En ce qui concerne les électrolytes sanguins, nous disposons toujours d'un chiffre de départ.

Nous considérons qu'il est logique de rejeter des tableaux

comparatifs les malades ayant préalablement reçu un traitement diurétique.

Enfin, l'analyse des résultats fait ressortir que dans certaines observations, il est difficile d'attribuer avec certitude au 8109 CB, l'évolution observée. Cette constatation nous amène à considérer pour la suite de l'analyse des résultats, un deuxième groupe de malades, le groupe B, rassemblant les sujets pour lesquels on dispose d'une période témoin et dont l'évolution est sûrement à rattacher à l'action du 8109 CB.

Ce groupe fournit les meilleures conditions d'appréciation des succès du traitement.

Il faut noter que cette hétérogénéité des conditions d'évaluation de la thérapeutique diurétique (tenant à des impératifs de traitement), ne se retrouve pas avec les cirrhotiques chez lesquels nous n'avons pas eu la nécessité de distinguer plusieurs groupes d'observation.

B - RESULTATS ET ANALYSE DES RESULTATS

1/ Evolution du syndrome de rétention hydrosodée

Au terme de 15 tentatives thérapeutiques, l'assèchement est obtenu 14 fois.

Cependant une analyse plus précise des résultats montre que parmi ces 15 tentatives, 5 observations doivent être éliminées :

- dans 2 cas, un traitement diurétique est entrepris immédiatement avant le début de la cure par 8109 CB. Une fois, ce traitement est à base de FUROSEMIDE (LASILIX), une fois à base de CLOPAMIDE (BRINALDIX). Dans ces deux cas, la diurèse est déclenchée avant tout traitement par le 8109CB, et si elle se maintient au cours de ce traitement, elle ne se renforce pas, du moins en ce qui concerne les éliminations sodées (car dans un cas le volume des élimi-

nations urinaires s'élève sous 8109 CB). Nous ne pouvons donc affirmer avec certitude le rôle bénéfique du produit, pas plus que nous ne pouvons affirmer que le diurétique n'a pas maintenu et renforcé les effets favorables des traitements précédents.

- Dans un cas, une nette amélioration clinique est obtenue, mais l'absence de résultats biologiques rend l'appréciation difficile.
- Dans 2 cas, la diurèse hydro-sodée est bonne avant tout traitement, et se renforce très peu sous 8109 CB. Aussi nous est-il impossible de conclure avec certitude à l'efficacité du diurétique.

Au total, le traitement peut être apprécié avec une certitude et une sécurité suffisantes dans 10 cas, correspondant à 9 succès thérapeutiques et à 1 échec.

Ce dernier mérite une plus longue analyse. Il s'agit d'une malade en grande décompensation. A son entrée, l'attention est retenue par la constatation d'une hyponatrémie à 125 mEq. Celle-ci est mise sur le compte d'une hémodilution, le premier interrogatoire n'obtenant pas la notion de traitement préalable. Ce diagnostic conduit à associer au 8109 CB une restriction liquidienne. Loin d'améliorer la malade, ce traitement laisse évoluer une aggravation : la fièvre s'élève, un accident thrombo-embolique survient. Les troubles ne sont que partiellement améliorés par l'héparinothérapie. La reprise de l'interrogatoire de l'entourage, retrouvant de multiples traitements diurétiques, amène à conclure que l'hyponatrémie de départ traduisait en fait une déplétion sodée marquée. La constatation d'une soif, d'une sècheresse des muqueuses, d'un hématokrite élevé font admettre le diagnostic de déshydratation cellulaire. L'arrêt des diurétiques, la reprise des boissons améliorent le tableau clinique. L'évolution au bout de quelques semaines n'en est pas moins mortelle.

Ici l'échec du traitement diurétique tient à sa mauvaise indication.

2/ Evolution de la diurèse aqueuse (Tableau XV)

1) Fréquence de l'effet diurétique.

La diurèse est appréciée chez 13 malades. Elle est

- accrue 10 fois

- diminuée 3 fois.

Observations	Avant	Pendant	Résultats
1	0.630	1.350	S.
2	1.250	1.870	S.
3	1.2	1	S.
4	1.3	1.8	S. ?
5	0.5	1.750	S.
6	0.850	1.200	S.
7	-	1	S.
8	0.850	2.150	S.
9	0.850	1.630	S.
10	1.125	1.670	?
11	-	-	?
12	2.500	1.600	?
13	1	1.150	?
14	0.675	0.420	E.
15	0.650	1.100	S.

TABLEAU N° XV - EVOLUTION DE LA DIURESE AQUEUSE MOYENNE

L'effet diurétique ne peut être apprécié 2 fois.

2) Importance de l'effet diurétique.

Elle est appréciée sur :

- la comparaison des diurèses moyennes avant et pendant traitement.
- l'évaluation des diurèses maximum.

a) - Comparaison des diurèses moyennes

	Avant	Pendant	%
Groupe A	0.900 l.	1.400 l.	155
Groupe B	0.850 l.	1.500 l.	176

b) - Evaluation des diurèses maximum

.....

La moyenne des valeurs maximum de la diurèse est de :

2,155 l.

3) *Chronologie de l'effet diurétique*

a) - Début de l'effet diurétique

.....

Nous le situons au moment où la diurèse dépasse de 30% la diurèse initiale, quand celle-ci est supérieure au litre, et au moment où le volume des éliminations atteint ou dépasse le litre lorsque les éliminations initiales sont basses. De telles estimations sont possibles avec certitude 8 fois.

Dans ces cas, l'effet diurétique est constaté :

- dans les 24 heures : 5 fois
- dans les 48 heures : 1 fois
- au 6ème jour : 2 fois, mais il s'agit de deux malades qui ont eu un réajustement de thérapeutique au 6ème jour pour résultats insuffisants.

b) - Délai d'apparition d'une diurèse supérieure à 2 litres.

.....

Quand, sous l'effet du traitement, la diurèse atteint 2 l ce volume est obtenu :

- au 2ème jour : 1 fois
- au 3ème jour : 2 fois
- au 4ème jour : 1 fois
- au 5ème jour : 1 fois
- au 6ème jour : 5 fois

La diurèse aqueuse est donc nettement accrue sous traitement.

En ce qui concerne le groupe B, l'augmentation est particulièrement nette puisque la diurèse est pratiquement doublée.

Il faut cependant noter une discordance entre le pourcentage d'augmentation et le volume effectif des urines émises sous 8109 CB : elle tient à l'oligurie importante qui accompagne l'insuffisance cardiaque, et qui peut même, dans certains cas, en être le seul signe objectif.

Malgré tout, la diurèse aqueuse maxima dépasse 2 l. dans tous les cas de succès sauf un.

3/ Evolution de la natriurie (Tableau XVI).

1) Fréquence.

Un effet natriurique peut être affirmé dans 10 cas.

2) Importance de l'effet natriurique.

Nous l'apprécions en comparant :

- les concentrations moyennes avant et pendant traitement.
- les éliminations sodées moyennes des 24 heures avant et pendant traitement.
- en situant la valeur moyenne de l'effet natriurique maximum.

a) - Comparaison des concentrations moyennes

.....

mEq/l	Avant	Pendant	%
Groupe A	56,56	69,5	122,7
Groupe B	37,00	65,5	177

b) - Comparaison des éliminations moyennes

.....

mEq/24 h.	Avant	Pendant	%
Groupe A	52	101,3	196
Groupe B	26,4	101,5	384

TABLEAU N° XVI - EVOLUTION DE LA NATRIURIE

Observations	Avant	Pendant
1	68.5	130
2	-	78.6
3	-	102.4
4	86	125
5	18	118
6	25	67
7	-	204
8	22	159
9	145	93
10	137	38
11	-	-
12	310	124.5
13	172	76.5
14	-	12.9
15	10.5	42

c) - Valeur moyenne de l'effet natriurique maximum :

.....

149.8 mEq/24 heures

3) Chronologie.

Dans les 10 cas, l'effet natriurique apparaît :

- au 1er jour : 6 fois
- au 2è jour : 1 fois
- au 3è jour : 1 fois
- au 6è jour : 2 fois. Il s'agit de 2 observations dans lesquelles la posologie a été réajustée.

La valeur de 100 mEq/ 24 h. est dépassée :

- dans les 24 heures : 4 fois
- dans les 48 heures : 3 fois
- dans les 72 heures : 1 fois
- après 7 Jours : 1 fois
- après 8 jours : 1 fois.

A noter que dans un cas de succès clinique, la valeur de 100 mEq/24 h. n'est pas atteinte.

La diurèse sodée double sous traitement. C'est dire que comme chez les cirrhotiques, l'augmentation de la natriurie est plus accentuée que celle de la diurèse aqueuse. Là encore, le groupe B donne des résultats plus significatifs, avec des éliminations quadruplées.

Cette élévation est constante car l'élimination de Na dépasse 100 mEq/24 h. dans 8 cas de succès, un seul bon résultat étant obtenu malgré une natriurie qui demeure relativement modérée.

L'efficacité du 8109 CB est également reflétée par l'importance de l'effet natriurique maximum qui est en moyenne de 149.8 mEq/24 h. . Bien que moins élevé que chez les cirrhotiques, il n'en est pas moins très marqué.

4/ - Evolution de la Chlorurie (Tableau XVII).

1) Fréquence.

L'évolution de la chlorurie est parallèle à celle de la natriurie, toutes proportions gardées. Elle est légèrement accrue chez les 10 malades du groupe A.

2) Importance.

a/ - Comparaison des concentrations moyennes

.....

mEq/l	Avant	Pendant	%
Groupe A	60.4	65.7	108.7
Groupe B	43.5	63.1	145

TABLEAU N° XVII - EVOLUTION de la CHLORURIE

Observations	Avant	Pendant
1	81	141
2	-	51
3	-	87
4	87	106
5	-	143
6	7	60
7	-	199
8	26.4	125
9	5	83
10	44.5	32
11	-	-
12	350	137
13	172	80
14	-	6.2
15	8.5	37.6

b/ - Comparaison des éliminations moyennes

.....

mEq/24 h.	Avant	Pendant	%
Groupe A	55.2	90.3	163.5
Groupe B	25.6	89.3	349

Au total, le pourcentage d'augmentation des éliminations chlorées est très net, quoique légèrement inférieur à celui des augmentations sodées .

Il n'en demeure pas moins que, dans l'ensemble, la chlorurie est presque doublée sous traitement, tandis que les résultats du groupe B, toujours plus affirmés, montrent des éliminations triplées.

5/ - Evolution de la Kaliurie (Tableau n° XVIII)

Le groupe A comporte ici 10 Observations.

1) Sens de la variation.

Dans les 10 cas, les chiffres des concentrations diminuent de façon modérée.

En revanche, les éliminations globales se maintiennent ou augmentent très légèrement, suivant l'importance des variations de la diurèse aqueuse.

Observations	Avant	Pendant
1	23	35
2	-	46
3	-	22.6
4	17	28.
5	37	43
6	35	22
7	-	30.5
8	27.8	40
9	41	43
10	45.5	40
11	-	-
12	80	70
13	33	42.6
14	-	27
15	18	33

TABLEAU N° XVIII - EVOLUTION de la KALIURIE

2) Importance

a) - Comparaison des concentrations moyennes

.....

mEq/l	Avant	Pendant	%
Groupe A	37.3	34	91
Groupe B	44.6	31.8	71

b) - Comparaison des éliminations moyennes

.....

mEq/24 h.	Avant	Pendant	%
Groupe A	29	35,8	123
Groupe B	30	36	210

Sous traitement, la kaliurie se maintient donc aux chiffres antérieurs dans tous les cas. La légère augmentation contemporaine de l'élévation du débit urinaire, ne peut guère être prise en considération.

6/ - Comparaison des diurèses aqueuses et électrolytiques entre elles.

1) *Comparaison entre diurèse aqueuse et natriurie.*

a) - comparaison du sens de variation

.....

Pour l'ensemble des malades, les deux réponses sont parallèles et vont dans le sens d'une augmentation. Cependant, aucune concordance n'est notée dans 2 cas.

Le pourcentage des éliminations sodées par 24 heures est plus élevé que le pourcentage des éliminations hydriques.

b) - comparaison des chronologies respectives

.....

Dans les 9 cas, où les chronologies respectives peuvent être appréciées avec certitude, elles sont contemporaines.

L'effet de diurèse hydro-sodée suit de 24 heures l'administration de la dose efficace. C'est d'ailleurs ce que montrent les observations 5 et 6 C, au cours desquelles l'effet diurétique ne se manifeste apparemment que tardivement, au 6ème jour, mais en réalité immédiatement après le réajustement de la thérapeutique.

2) *Comparaison entre natriurie et chlorurie.*

Elles ont une évolution parallèle.

3) *Comparaison entre Kaliurie et natriurie.*

Dans les cas où le traitement est efficace, la natriurie et la kaliurie ont une évolution opposée, comme en témoigne l'étude du rapport Na/K.

	Avant	Pendant	%
Groupe A	1.6	2.2	138
Groupe B	0.9	2.3	245

7/ - Variations des électrolytes sanguins

Pour apprécier les différents paramètres sanguins nous avons comparé leurs valeurs avant ou au début du traitement et celles recueillies en fin de traitement.

1) *Variation de la natrémie* (Tableau n° XIX)

Elle est :

- .. inchangée : 4 fois (Obs. n° 1, 7, 9, 13 C.)
- .. accrue : 1 fois (Obs. n° 14 C).
- .. diminuée : 10 fois (Obs. n° 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 15 C).

Elle atteint le niveau d'une hyponatrémie franche 9 fois sur 10 (4 C.)

Il est à noter par ailleurs que dans les cas où la natrémie de départ est basse (10, 11 C), l'abaissement se poursuit sous traitement.

Au total, la natrémie marque dans la majorité des cas une tendance à l'abaissement, qui demeure cependant modérée.

Observations	Début Traitement	Fin Traitement
1	145.5	142
2	140	133.4
3	142	137
4	146	137
5	145	132
6	137	133
7	141	142
8	139	131
9	140	141
10	129	124
11	133	126
12	137	133
13	141	140
14	124	134
15	141	122

TABLEAU N° XIX - EVOLUTION DE LA NATREMIE

2) Evolution de la Chlorémie (Tableau n° XX)

Elle est :

- .. inchangée 3 fois (Obs. n° 2, 3, 5 C)
- .. augmentée 2 fois (Obs. n° 9, 10 C).
- .. diminuée 10 fois (Obs. n° 1, 4, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15 C).

L'hypochlorémie consécutive à la baisse est franche 9 fois sur 10 (Obs. 7 C).

Dans le cas où la chlorémie de départ est basse, l'hypochlorémie se renforce dans la majorité des cas, cependant on constate

Observations	Début Traitement	Fin Traitement
1	110	104
2	98	97
3	100	102
4	96	93
5	103	102
6	94	90
7	107	103
8	98	90
9	99	105
10	92	98
11	97	90
12	97	94
13	109	103
14	81	101
15	104	93

TABLEAU N° XX - EVOLUTION DE LA CHLOREMIE

Observations	Début Traitement	Fin Traitement
1	3.7	4.8
2	4.9	5.3
3	5.1	5.2
4	4.8	4.1
5	5.8	4.8
6	4.1	5.1
7	4	4.3
8	4.1	5.4
9	3.7	4.5
10	3.9	4.9
11	4	5.1
12	3.6	4.5
13	4.1	4.8
14	4	4.2
15	4	5.3

TABLEAU N° XXI - EVOLUTION de la KALIEMIE

dans un cas le maintien au niveau des valeurs initiales (2 C.), et dans deux cas, une augmentation par rapport à ces valeurs (9, 10 C.) , augmentation qui, dans une observation (9 C.), conduit à la correction de l'hypochlorémie qui passe de 99 mEq à 103 mEq en fin de traitement.

Quoi qu'il en soit, dans l'ensemble des cas, l'évolution de la chlorémie est parallèle à celle de la natrémie, et marque une tendance à la baisse qui demeure peu importante.

3) Evolution de la Kaliémie (Tableau n° XXI)

Elle est :

- inchangée 2 fois (Observations n° 3, 14 C.)
- augmentée 11 fois (obs. n° 1, 2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15 C.)
cette augmentation demeure modérée, les valeurs maxima atteintes étant de 5,8 mEq.
- abaissée 2 fois (Observations n° 4, 5 C.)

8/ - Variations de l'urée sanguine (Tableau XXII)

L'azotémie est :

- inchangée 8 fois (obs. N° 1, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13 C.)
- diminuée 1 fois (Obs. n° 14 C), il s'agit d'une malade qui présentait à son entrée une déshydratation consécutive aux traitements diurétiques administrés à domicile.
- augmentée à un moment quelconque de l'évolution 6 fois (Obs. n° 2, 3, 5, 10, 11, 15 C). Cette augmentation demeure modérée à l'exception de l'observation 10 C où elle atteint 1,26 g. Dans les autres cas, la valeur limite atteinte est de 0,82 g. La valeur maxima peut être retrouvée en

en cours de traitement ou en fin de traitement.

Il s'agit 4 fois sur 6 d'une augmentation transitoire cédant en quelques jours, soit à l'arrêt du traitement, soit même dans la phase terminale de celui-ci.

Néanmoins, dans les observations 3 et 10 C., l'urée demeure élevée après plusieurs jours d'observation post-thérapeutique. Nous pouvons constater que chez un de ces malades (10 C.), une élévation de l'urée sanguine, nette mais transitoire, est observée préalablement à la prescription de 8109 CB, et pendant l'administration d'autres diurétiques.

- Il est à noter que dans ces 6 observations, l'augmentation de l'urée sanguine va de pair avec un fléchissement de la natrémie et, 4 fois sur 6, une augmentation de l'hématocrite. Cet ensemble peut faire évoquer avec vraisemblance une origine purement fonctionnelle.

TABLEAU XXII - EVOLUTION de l' AZOTEMIE

Observations	Début Traitement	Fin Traitement
1	0.46	0.42
2	0.45	0.80
3	0.47	0.67
4	0.28	0.28
5	0.38	0.35
6	0.35	0.49
7	0.40	0.48
8	0.31	0.39
9	0.27	0.26
10	0.51	1.26
11	0.45	0.91
12	0.32	0.40
13	0.56	0.60
14	1.11	0.78
15	0.34	0.68

9/ - Variations de la réserve alcaline (Tableau n° XXIII)

Elle est :

- augmentée 5 fois (Obs. n° 1, 5, 7, 8, 12 C.). En ce qui concerne l'observation 5 C., l'accroissement de la R.A. peut être lié à l'administration simultanée d'EDECINE, dont on sait qu'elle suscite la tendance à l'alcalose hypochlorémique.

- inchangée 1 fois (Observation n° 2 C.)

- diminuée 9 fois (Obs. n° 3, 4, 6, 9, 10, 11, 13, 14, 15 C.)

Dans ces cas, la baisse est toujours régulière au cours du traitement, et ne procède jamais par à-coups, les valeurs en fin de traitement étant toujours les plus basses. Les observations 6, 9, 10 C. sont celles de malades chez lesquels le traitement au 8109 CB fait suite à un traitement préalable par EDECINE ou LASILIX. Chez de tels sujets, la baisse de la R.A. peut relever à la fois, de l'action du 8109 CB et de l'interruption du FUROSEMIDE ou de l'ACIDE ETHACRYNIQUE.

Dans l'observation 2 C., la valeur de la R.A., inchangée en fin de traitement, présente en réalité des variations assez importantes en cours de traitement. En effet, les chiffres de départ sont de 26 mEq, mais une baisse nette se produit puisque la R.A. n'est plus que de 21 mEq 6 jours avant la fin du traitement. La correction s'effectue ensuite, la valeur de la R.A. en fin de traitement étant de 25 mEq.

Observations	Début Traitement	Fin Traitement
1	18	24.5
2	26	25
3	26	23
4	30	25.5
5	18.9	20
6	27.5	22
7	21.5	24.5
8	21.5	24
9	26	18.5
10	25	22.5
11	24	20
12	21.5	25
13	22.5	14.5
14	31.5	20
15	23.5	22.5

TABLEAU N° XXIII - VARIATIONS DE LA RESERVE ALCALINE

Observations	Début traitement	Fin Traitement
1	14.10	15.80
2	16.05	13.85
3	16.05	18
4	-	-
5	16.05	16.80
6	16.80	19.92
7	16	17.5
8	15	17
9	16.3	19
10	15.5	17.7
11	14.8	15.8
12	16.5	17.5
13	14	16.5
14	14	14.5
15	16	19

TABLEAU N° XXIV - EVOLUTION DES PROTIDES TOTAUX

10/ - Variations des protides totaux (Tableau n° XXIV)

Le protidémie est :

- augmentée 13 fois (Obs. n° 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 C).
- diminuée 1 fois (Observation 2 C.)

La variation est ininterprétable en fonction du 8109 CB dans l'observation 14 C, où le traitement diurétique a varié ainsi que la ration hydrique.

Dans l'observation 2 C, une prescription simultanée de CORTANCYL est à remarquer.

Dans l'ensemble donc, la variation des protides totaux se fait dans le sens d'une augmentation qui doit pouvoir être interprétée comme l'expression d'une tendance à l'hémoconcentration.

11/ - Variation de l'Hématocrite (Tableau XXV)

L'hématocrite est :

- inchangé 1 fois (Observation 9 C.)
- abaissé 2 fois (Observations n° 10, 11 C.)
- augmenté 11 fois (Obser. n° 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 15 C.)

L'analyse plus précise des résultats montre que, dans tous les cas où l'hématocrite s'élève sous traitement, les valeurs passent par un maximum qu'il est possible de situer entre les 2ème et 9è jours, le plus souvent entre les 4è et 6è jours, avec, dans un cas de traitement prolongé (6 C.), un maximum au 16ème jour. Cette notion est également retrouvée dans l'observation 9 C, au cours de laquelle l'hématocrite s'est modérément élevé sous traitement, passant de 42 à 44% après 4 jours de traitement, pour revenir en fin de cure à 42 %.

Il apparaît donc que dans la majorité des cas, l'hématocrite marque une tendance à l'augmentation sous 8109 CB, cette augmen-

Observations	Début traitement	Fin Traitement
1	30 %	33 %
2	38	43
3	42	44
4	41	46
5	27	36
6	42	48
7	44	46
8	50	53
9	42	42
10	54	43
11	35	31
12	43	51
13	38	44
14	51	36
15	43 %	46 %

TABLEAU N° XXV - EVOLUTION de l'HEMATOCRITE

tation n'étant pas progressive, puisqu'elle passe par un maximum qui, dans la plupart des cas, se situe peu de temps après le début du traitement, et que, par la suite, une correction se fait qui ne permet cependant pas à l'hématocrite de reprendre ses valeurs antérieures.

L'interprétation de ces variations rejoint celle des variations de protides totaux, et suggère une hémococoncentration.

L'analyse de l'ensemble des variations des paramètres sanguins que nous venons d'étudier, montre que, pour la majorité des malades, il existe en fin de traitement :

- soit un état de déséquilibre hydro-électrolytique marqué.
- soit simplement une tendance à ce déséquilibre caractérisée

par une hyponatrémie, une hypochlorémie, une augmentation de la kaliémie, une augmentation de l'urée sanguine, et des signes d'hémoconcentration (augmentation des protides totaux et de l'hématocrite.)

Ces variations sont particulièrement nettes dans les observations 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15 C, parmi lesquelles nous devons éliminer les observations 5, 10, 12 C, ces malades ayant reçu par ailleurs d'autres diurétiques que le 8109 CB.

- ces tendances s'extériorisent habituellement dès le 3^e ou 4^e jour de la cure
- elles se corrigent sans intervention extérieure, soit après l'interruption du traitement, soit même en cours de traitement.

12/ - Etude des résultats en fonction des conditions pathologiques

1) *Etat des fonctions cardiaques et étiologie des lésions*

Tous nos malades ont des fonctions cardiaques nettement perturbées.

Il ressort de notre étude que les résultats favorables ne sont pas le fait d'un type particulier de lésions cardiaques.

2) *Etat rénal*

Aucune conclusion ne peut être formulée. Dans l'ensemble des cas traités, la fonction rénale est appréciée par l'étude de l'azotémie.

La valeur de départ de l'urée sanguine est variable, mais le plus souvent modérément élevée. Des résultats favorables sont obtenus aussi bien chez des malades ayant une azotémie de départ élevée que chez ceux dont l'urée sanguine est normale.

3) Valeur de la natrémie initiale

Dans les cas où la cure est efficace, les natrémies initiales s'échelonnent entre 135 et 145 mEq. Il nous est donc difficile d'apporter une conclusion quelconque.

Par ailleurs, le seul échec que nous ayons rencontré est noté chez un malade en hyponatrémie franche (14 C.), la baisse de la natrémie étant due à de nombreux traitements diurétiques antérieurs ainsi qu'au régime dessodé. En outre, la natrémie remonte sous traitement à 136 mEq.

4) Hyperaldostéronisme

Les critères retenus pour l'appréciation d'un hyperaldostéronisme sont les mêmes que chez les cirrhotiques.

Parmi nos résultats favorables, l'hyperaldostéronisme est indiscutable dans 2 cas, discutable dans 2 autres, absent 5 fois. Au total, la valeur de la réponse diurétique reste la même quel que soit l'état supposé de la sécrétion d'aldostérone.

5) Conditions cliniques

Le 8109 CB agit aussi bien sur des sujets ayant des antécédents de décompensation cardiaque, que chez les malades à leur premier épisode de décompensation.

L'ancienneté de la décompensation n'est pas un facteur d'inefficacité, non plus que le degré marqué de rétention hydrosaline.

13/ - Tolérance locale du produit

Elle est excellente.

14/ - Accidents

1) *Accidents sanguins*

Nous n'en avons pas enregistrés.

2) *Accidents rénaux*

Nous abordons ce problème à propos de l'étude de l'azotémie.

La tolérance rénale nous a paru bonne dans l'ensemble, et si, dans 6 cas, nous enregistrons une augmentation de l'azotémie sous 8109 CB, il apparaît que cette augmentation est toujours transitoire, et très vraisemblablement liée à de discrètes perturbations hydro-électrolytiques.

3) *Désordres hydro-électrolytiques*

Nous n'avons pas rencontré d'accidents de cet ordre, ayant une traduction clinique.

Cependant, l'étude des variations électrolytiques fait apparaître que des désordres à expression purement biologique sont possibles :

- hémococoncentration
- déplétion sodée, désordres qui restent transitoires.

15/ - Durée de l'effet du 8109 CB - Phénomènes de rétention post-thérapeutique.

Dans tous les cas où la surveillance du malade peut se prolonger après traitement, il apparaît que l'action du 8109 CB ne se poursuit jamais après son arrêt.

Dans quelques cas, nous assistons même à un fléchissement progressif mais net de l'effet diurétique. Il faut souligner que ce

fléchissement apparaît toujours en fin de cure, alors que le succès clinique est assuré (3 C.)

Dans les autres observations, la baisse des éliminations apparaît immédiatement après l'arrêt du traitement, baisse qui reste modérée dans certains cas, qui revêt au contraire une allure brutale chez d'autres malades, avec reconstitution immédiate de l'état d'hyperaldostéronisme (15 C.).

COMMENTAIRES
=====

I - Le 8109 CB EST UN DIURETIQUE EFFICACE.

SON ACTION EST TOUJOURS REMARQUABLE.

Au total, sur 32 malades traités, nous obtenons 30 excellents résultats, soit une proportion de 93 % de succès.

Chez les cirrhotiques, il est possible d'affirmer 21 succès chez 22 malades et l'obtention d'un assèchement dans 24 essais thérapeutiques sur 25.

Chez les cardiaques, nous notons 9 succès sur 10 essais.

Il est important de remarquer que, pour cette estimation, nous ne retenons que des cas sélectionnés dans lesquels les conditions d'analyse sont particulièrement rigoureuses :

- Période d'observation pré- et post- thérapeutique permettant d'écartier l'hypothèse d'un assèchement spontané dû aux mesures hygiéno-diététiques, absence de traitement diurétique associé sauf dans un cas où une action distincte de la Spirolactone peut cependant être reconnue.

Ainsi se trouvent éliminées un certain nombre d'observations au cours desquelles une guérison incontestable du syndrome de rétention hydrosodée a pu être obtenue mais ne peut être mise avec certitude sur le compte exclusif du 8109 CB. Il n'en demeure pas moins que l'action du diurétique y reste vraisemblable.

Il convient également de noter que dans tous ces cas de succès thérapeutique, l'assèchement obtenu est complet. Suivant la terminologie habituelle, les résultats mériteraient d'être classés comme très bons.

Ces conclusions rejoignent celles de SUDRE et BEAUGENDRE qui trouvent 70 % de résultats satisfaisants, soit 14 malades asséchés ou améliorés sur les 20 traités. Cependant les 2 expériences ne sont pas strictement comparables :

- chez les cirrhotiques SUDRE et BEAUGENDRE ont utilisé le 8109 CB non pas en prescription isolée, mais associé aux corticoïdes.
- Malgré cela nos résultats sont meilleurs.
- Le pourcentage de nos succès est nettement supérieur. Et surtout, à la différence de ce que nous avons fait, les auteurs classent parmi leurs succès de "bons résultats", (qu'ils distinguent de "très bons résultats" sans du reste bien préciser les critères de différenciation), bons résultats qui semblent correspondre à des assèchements importants mais incomplets.
- Dans notre série les succès du traitement se rencontrent aussi bien chez les cirrhotiques que chez les cardiaques. Il n'en est pas de même pour SUDRE et BEAUGENDRE qui obtiennent de meilleurs résultats chez les seconds. On peut se demander si cette divergence ne tient pas au fait que la posologie qu'ils ont utilisée chez les cardiaques est plus élevée (400 mg 6 fois sur 12, correspondant à 6 très bons résultats) alors que la posologie de 400 mg. n'a été adoptée chez les cirrhotiques

qu'une fois sur 6. Or nous avons constaté, et nous y reviendrons, qu'il existe, pour la posologie, un seuil d'efficacité particulièrement élevé chez les cirrhotiques.

- Il est enfin à remarquer que nous n'avons pas employé la même voie d'administration, puisque nous injectons dans la quasi totalité des cas le 8109 CB par voie intra-veineuse, tandis que SUDRE et BEAUGENDRE utilisent la voie intra-musculaire.

La confrontation avec les résultats d'OLOFFS et Coll. est difficile car ces auteurs ont systématiquement associé le produit à un diurétique thiazique. Cependant, leur pourcentage de bons résultats n'excède pas 76 %.

Il nous paraît intéressant d'établir une comparaison avec d'autres diurétiques communément utilisés.

1/ - Chez les cardiaques, cette comparaison est très aléatoire.

Certes, il n'est point besoin de recourir à une confrontation chiffrée pour admettre que les diurétiques thiazidiques, ont certainement une efficacité égale à celle du 8109 CB et que celle de l'ACIDE ETHACRYNIQUE et du FUROSEMIDE est manifestement supérieure.

En revanche, l'étude comparative avec l'ALDACTONE que l'on eut pourtant voulu précise, se heurte à des très fortes difficultés :

- l'ALDACTONE a été utilisée surtout dans les insuffisances cardiaques réfractaires alors que nous avons prescrit le 8109 CB dans les formes communes d'asystolie.
- La plupart des essais comporte l'usage simultané de diurétiques thiazidiques.
- l'association quasi constante de traitements digitaliques dont les propres effets diurétiques varient suivant la nature de la cardiopathie et l'état du rythme cardiaque, introduit un élément d'incertitude et perturbe l'analyse.

On ne peut au total, retenir que les deux séries de TOURNIAIRE et Coll. et d'ETIENNE-MARTIN et Coll. (26, 97), au cours desquelles l'ALDACTONE a été utilisée dans des conditions assez voisines de celles que nous avons rencontrées.

Les résultats obtenus par ces auteurs, 10 résultats favorables sur 19 pour TOURNIAIRE, 19/21 pour ETIENNE-MARTIN semblent assez voisins des nôtres, peut-être légèrement inférieurs.

2/ - Chez les cirrhotiques, les conditions d'observation sont dans l'ensemble, plus homogènes et permettent une comparaison relativement plus aisée.

Le parallèle avec la SPIRONOLACTONE se heurte à quelques difficultés :

- les travaux mentionnant l'utilisation exclusive de l'ALDACTONE sont rares.
- les posologies et les temps d'administration varient.
- enfin, les modalités de classification des résultats ne sont pas toujours identiques, ni fournis avec précision.

Ceci dit, on peut citer les résultats suivants obtenus avec la seule ALDACTONE :

- dans une des séries les plus importantes, celle de BOQUIEN (13,14) (59 cas), le pourcentage des succès est de 57,8 %
- il est de 70 % pour DARNAUD (23), de 80 % pour GIRARD et BEL (33), mais les séries de ces deux auteurs sont très brèves, comme celle de MINICONI (61) qui obtient 4 succès sur 9 malades.

Au total et en tenant compte des réserves précitées, le pourcentage de bons résultats avec l'ALDACTONE, est compris en moyenne entre 60 et 65 %.

Le 8109 CB nous paraît donc plus régulièrement efficace que les SPIROLACTONES orales.

Cette efficacité toute particulière, impose de reprendre la confrontation diurétiques lactoniques - diurétiques non lactoniques, confrontation, jusqu'ici établie avec la seule ALDACTONE.

- 1) *La comparaison avec la DELTA CORTISONE* fait nettement ressortir une efficacité beaucoup plus grande du 8109 CB. VESIN, dans un travail portant sur 100 malades traités par les glucocorticoïdes, relève 46% d'échec, 10 % de succès partiel, et 44 % de succès complet (103, 110).

Dans son étude, le même auteur recense toute une série d'expériences et conclut à la possibilité d'assécher avec la DELTA CORTISONE, 45 à 50% des malades, pourcentage voisin de celui de 56% obtenu par GRANDMOTTET, cilligeant 466 observations dont une série personnelle.

Au total, on peut admettre que la DELTA CORTISONE amène la régression du syndrome oedémateux, une fois sur deux. Nous sommes loin des résultats obtenus avec le 8109 CB.

- 2) *Il faut reprendre aussi*, dans le cadre des diurétiques opposés à l'ALDOSTERONE, la comparaison du TRIAMTERENE et des lactoniques.

Dans l'étude de VESIN (108), le TRIAMTERENE exerce un effet net sur l'ascite et les oedèmes dans 19 des 25 cas traités soit 76% des cas. Les résultats sont moins favorables dans l'étude de SHALDON et RIDER qui mentionnent seulement 60% de bons résultats.

Là encore, la confrontation plaide en faveur du 8109 CB.

- 3) *Analyser l'efficacité respective* du FUROSEMIDE et de l'ACIDE ETHACRYNIQUE d'une part, et d'un diurétique lactonique de l'autre, est une tentative assez artificielle, les possibilités, les dangers et les modalités d'intervention de ces deux classes de produits étant par ailleurs fort différentes.

Mais certains auteurs recourant systématiquement à l'u-

sage du LASILIX ou de l'EDECINE, en raison même de l'efficacité habituellement remarquable de ces produits, il convient de souligner, que dans les cirrhoses, la comparaison demeure malgré tout favorable au 8109 CB.

Les résultats obtenus avec le FUROSEMIDE sont, en effet, loin d'être aussi spectaculaires que chez le cardiaque. Si l'expérience de PELTOLA fait état de 19 succès sur 20 cirrhoses, on retrouve en fait 40 % d'amélioration chez CAVAZUTTI et CHIAROTO, 17 succès sur 30 observations chez SCHMITT, dont 9 de très bons résultats seulement (89).

Même constatation en ce qui concerne l'ACIDE ETHACRYNIQUE (102)

Si ROUX (84) assèche régulièrement les 14 ascites cirrhotiques traitées par 100 mg d'EDECINE (associée cependant à 100 mg d'ALDACTONE), LIBERMANN et GORECKY chez 19 malades traités par l'ACIDE ETHACRYNIQUE seul ou associé à d'autres diurétiques, n'obtiennent aucun assèchement complet, mais seulement une diminution de l'ascite dans 12 cas (40).

En conclusion, cette revue de quelques expériences thérapeutiques, fait bien ressortir qu'au plan de l'efficacité clinique, le 8109 CB occupe parmi les diurétiques utilisables dans le traitement des ascites cirrhotiques, une place de tout premier plan.

II - L'EFFET REMARQUABLE DU 8109 CB SUR LES ETATS OEDEMATUEUX EST
LIE à UNE DIURESE HYDROCHLOROSODEE TRES PUISSANTE.

Il suffit pour s'en convaincre, de considérer qu'en moyenne la diurèse hydrique est doublée aussi bien chez les cardiaques que chez les cirrhotiques. Si l'on considère les valeurs maxima obtenues, on constate que la diurèse hydrique peut atteindre des valeurs 3 à 5 fois supérieures à la diurèse de départ. La valeur moyenne de ces diurèses maxima se situe dans tous les cas au-dessus de deux litres. Il est cependant à noter qu'elle est plus forte chez les cirrhotiques que chez les cardiaques puisqu'elle atteint 2,650 l. chez les uns, contre 2.155 l. chez les autres. Cette impression de puissance se trouve confirmée par le fait que la diurèse hydrique peut atteindre 3 l. et même dépasser 4 l.

La diurèse sodée est 4 fois supérieure à la diurèse de départ chez les cardiaques, et 6 fois chez les cirrhotiques. Chez ces derniers, elle dépasse 100 mEq/24 h. dans tous les cas favorables sauf un, tandis que l'effet natriurique maximum atteint 220 mEq/24 h. , et 149 mEq/24 h. chez les cardiaques. L'étude des valeurs extrêmes montre que sous 8109 CB, la natriurie peut être multipliée par 50 et plus.

La diurèse chlorée double chez les cirrhotiques et triple chez les cardiaques.

Les mêmes conclusions ressortent de conditions d'expérience très différentes : chez les malades recevant une dose unique de 8109 CB par voie intra-veineuse, la diurèse aqueuse, de même que la natriémie, sont multipliées par 2,5 en fin d'épreuve, c'est-à-dire à la 24ème heure.

Alors qu'OLOFFS et Coll. ne fournissent aucune précision quant aux variations de la diurèse hydro-sodée, des travaux de SUDRE et BEAUGENDRE se dégagent les mêmes notions. Pour eux la moyenne des réponses diurétiques maxima des 24 heures est de 155 mEq dans les cas favorables.

La meilleure qualité des résultats relevés dans notre série tient sans doute aux différences de posologie et de voie d'administration. En outre, il convient de remarquer que les valeurs d'accroissement relativement importantes données par SUDRE et BEAUGENDRE s'expliquent par le fait qu'ils établissent une comparaison entre des valeurs de base très abaissées, et les chiffres maxima sous traitement.

La confrontation des effets notés avec le 8109 CB et avec d'autres diurétiques est également pleine d'intérêt.

La comparaison avec l'ALDACTONE est incontestablement en faveur du 8109 CB.

Dans son étude pharmacologique, BRUNAUD écrit que si les deux produits aux doses de 3 et 18 mg, ont une action voisine sur le rapport Na/K, à la dose de 18 mg par Kg, il existe une différence significative sur le volume d'urine émis, et l'excrétion des ions Na et Cl. L'élimination sodée qui sous 8109 CB est multipliée par 3,5, n'atteint pas le double de ses valeurs de départ avec l'ALDACTONE.

La comparaison s'avère beaucoup plus difficile à établir à partir des travaux cliniques qui sont, dans leur très grande majorité, axés sur l'étude de l'efficacité des associations de l'ALDACTONE, aussi bien aux gluco-corticoïdes qu'aux diurétiques thiaziques. Cependant, avec l'ALDACTONE seule, BRETTE (15), chez les cirrhotiques, obtient une diurèse moyenne de 1,800 l./jour tandis que la natriurie passe de 50 mEq/24 h.

ne mentionnant les résultats sur la natriurie que s'ils ont été favorables, ce travail place donc la confrontation dans des conditions avantageuses pour la DELTA CORTISONE.

Dans l'insuffisance cardiaque, où la DELTA CORTISONE n'a que des indications rares et limitées, l'effet diurétique du 8109 CB est nettement supérieur, la diurèse provoquée par la PREDNISONE dépassant rarement les 2 l. (5 cas sur 41 pour TADEI (94))

Pour ce qui est du TRIAMTERENE, nous pouvons prendre comme référence chez les cirrhotiques le travail de VESIN portant sur 22 malades. La diurèse hydrique atteint 2 l. en moyenne avec une natriurie de l'ordre de 100 mEq/24 h., avec un maximum supérieur à 100 mEq dans 7 cas, atteignant 450 mEq dans une observation.

C'est dire que les effets sont du même ordre pour les deux drogues.

En revanche, la puissance du 8109 CB est moindre que celle du FUROSEMIDE et de l'ACIDE ETHACRYNIQUE qui peuvent déterminer des diurèses considérables.

III - L'EFFET DIURETIQUE DU 8109 CB EST UN EFFET PRECOCE,
SE MANIFESTANT DANS DES DELAIS TRES INFERIEURS à CEUX
RETROUVES AVEC L'ALDACTONE.

Après injection unique de 200 mg de 8109 CB par voie intra-veineuse, le débit urinaire est presque doublé entre la 4^è et la 10^è heure.

Il en est de même pour la natriurie qui passe de 0,063 mEq/mn avant le début de l'épreuve, à 0,100 mEq/mn à la 10^{ème} heure.

Trois fois, nous pouvons même situer le début de l'action diurétique à la première demi-heure.

D'autre part, l'évolution du rapport Na/K, qui paraît très caractéristique de l'action du 8109 CB, s'amorce entre la 2^è et la 3^è heure.

Cliniquement, la rapidité d'action est aussi l'une des caractéristiques du 8109 CB, quand la posologie est suffisante. Dans ces conditions, chez les cardiaques, l'effet de diurèse aqueuse et sodée se manifeste 7 fois sur 8, en 24 heures.

La même notion est retrouvée chez les cirrhotiques, mais avec une évidence moins grande. L'effet diurétique s'amorce en 24, 48, voire même 72 heures.

Il est possible que cette différence soit due au fait que

dans les cirrhoses, la réussite du traitement nécessite toujours des doses plus élevées que chez les cardiaques, de l'ordre de 400 mg. au minimum.

Il est permis de se demander si des posologies supérieures à 400 mg n'auraient pas entraîné une réponse beaucoup plus précoce.

L'observation de deux malades semble confirmer cette notion : en effet, dans ces deux cas l'effet diurétique au 6ème jour n'est pas évident ou semble à peine amorcé. La posologie jusqu'ici de 400 mg, est réajustée. Elle est portée à 600 mg : l'effet diurétique se manifeste aussitôt, et le traitement est un succès.

Il nous paraît important de constater le synchronisme parfait qui existe dans la majorité des cas entre le déclenchement de la diurèse hydrique et de la natriurèse.

Dans quelques observations où il existe une discordance, d'ailleurs toujours très légère, la diurèse sodée précède la diurèse aqueuse de 24 heures.

La précocité constante de la natriurie, dans les cas de succès, nous conduit à affirmer la possibilité d'une appréciation rapide des chances d'efficacité du traitement. L'apparition dans les 48 heures d'une natriurie satisfaisante, laisse augurer du succès de la cure.

De même faut-il souligner que l'effet diurétique maximum est rapidement atteint, et se situe chez les cirrhotiques comme chez les cardiaques entre les 2è et 4è jours.

SUDRE et BEAUGENDRE insistent de leur côté sur la rapidité d'action du 8109 CB. Dans leurs 20 dossiers, la diurèse s'est déclenchée 8 fois le premier jour, 6 fois le deuxième, tandis que l'optimum d'action se situe entre les 4è et 5è jours.

Toutes ces notions chronologiques sont importantes. Elles confèrent à l'action diurétique du 8109 CB une originalité incontestable par rapport à l'ALDACTONE, et nous permettent de considérer qu'avec ce produit, nous disposons aujourd'hui pour la première fois, d'une SPIROLACTONE d'action rapide.

Il apparaît en effet, qu'au contraire du 8109 CB, l'action de l'ALDACTONE ne se manifeste qu'après un certain délai.

Pour FROMENT (73), " il y a souvent un retard de plusieurs jours entre la mise en train de la thérapeutique et le déclenchement de la diurèse ".

La majorité des auteurs considère que ce temps de latence est de 3 à 7 jours. BRETTE le fixe à 4 jours, en soulignant d'ailleurs que l'effet diurétique se déclenche en 48 h. si l'ALDACTONE est associée soit à un glucocorticoïde, soit à un diurétique sulfamidé.

DARNAUD le situe de même entre 3 et 4 jours, GIRARD et BEL entre 2 et 8 jours.

Dans les insuffisances cardiaques, BROUSTET, WAREMBOURG, LATOUR et PUECH (16, 114, 51) voient la diurèse se déclencher dans des intervalles compris entre 2 et 8 jours. En fait, ces appréciations sont très critiquables car elles ne tiennent aucun compte des associations réalisées, qui modifient cependant d'une manière évidente les résultats, dans le sens d'une plus grande précocité.

Il faut souligner qu'à l'encontre de ces conclusions très concordantes, ALBEAUX-FERNET (3) affirme que sous ALDACTONE, la natriurie apparaît dès le premier jour de traitement, suivie dans un délai maximum de 48 heures, d'une diurèse hydrique. Mais dans cette étude, il est très difficile de savoir quels sont les critères employés dans l'estimation de la natriurie et de la diurèse aqueuse, et on peut se demander à partir de quelles valeurs les pourcentages d'augmentation aussi bien de la natriurie que de la diurèse aqueuse sont pris en considération. Il est vraisemblable, si l'on veut expliquer la divergence avec les autres travaux, qu'il s'agit de pourcentages faibles.

La rapidité de l'assèchement n'est pas chez le cirrhotique d'une nécessité évidente.

En revanche, dans l'insuffisance cardiaque, il est toujours important de disposer d'un produit agissant rapidement. A cet égard, le 8109 CB mérite d'être préféré à l'ALDACTONE.

La précocité du déclenchement de la diurèse hydro-sodée semble également donner au 8109 CB un certain avantage par rapport au TRIAMTERENE (délai d'action de 3 jours), et surtout à la DELTA CORTISONE.

Chez les cirrhotiques, dans l'importante étude de VESIN, la diurèse provoquée par la DELTA CORTISONE, débute le plus souvent vers le 3^e ou 4^e jour, parfois vers le 8^e, 10^e jour quelquefois plus tard encore (un mois). Ce n'est qu'exceptionnellement qu'elle survient au premier jour.

La différence devient encore plus apparente pour la natriurie qui se trouve être décalée de 2 ou 3 jours, parfois plus, par rapport à la diurèse aqueuse. (VESIN, LACHIN, GIRARD, BOULET et MIROUZE). Or c'est l'apparition et l'importance de cette natriurie qui conditionnent le succès.

Il y a avec la DELTA CORTISONE une période de latence et d'incertitude qui ne se retrouve pas avec le 8109 CB.

Il semble d'ailleurs en être de même lorsque la DELTA CORTISONE est employée chez les cardiaques dans un but diurétique.

En revanche, le 8109 CB ne peut prétendre s'aligner, du point de vue de la rapidité, sur les diurétiques thiaziques, ou sur les diurétiques plus récents (FUROSEMIDE, ACIDE ETHACRYNIQUE) qui agissent en quelques minutes ou quelques heures.

IV - LES EFFETS DU 8109 CB NE SONT PAS PROLONGES

A - DEUX NOTIONS DECOULENT DE NOS OBSERVATIONS

1/ L'action du 8109 CB sur la diurèse sodée, base de l'efficacité thérapeutique, cesse dès l'interruption du traitement.

Ce phénomène se vérifie aussi bien chez les cardiaques que chez les cirrhotiques. Chez ces derniers, seuls les malades qui avaient spontanément avant traitement, de bonnes éliminations hydro-électrolytiques, conservent une natriurie satisfaisante à l'arrêt de la cure.

Mais l'élimination sodée marque toujours un net fléchissement par rapport à la période thérapeutique et rejoint le plus souvent la niveau des valeurs spontanées.

2/ L'effet du 8109 CB s'altère très sensiblement dès le moment où le sujet est asséché. Le fait n'a pu être vérifié que chez les cardiaques.

Car chez les cirrhotiques la crainte de désordres hydro-électrolytiques redoutables nous a conduit à ne jamais prolonger le traitement au-delà du moment où l'assèchement est obtenu.

Chez le cardiaque, les règles de durée n'ont pas été appliquées avec la même rigueur, le risque de troubles irréversibles pa-

raissant moins importants. Le traitement a pu être maintenu après disparition de la stase, notamment lorsque nous voulions influencer ou prévenir certains désordres rythmiques.

Dans ces cas, il est possible de constater que l'effet diurétique perd de son intensité. Parfois, il s'épuise totalement, d'autres fois, il se poursuit sur un mode atténué. Il est alors capable de déterminer un état d'hémoconcentration dont la traduction reste, d'ailleurs, toujours purement biologique.

Ce problème n'est étudié ni par SUDRE et BEAUGENDRE, ni par OLOFFS.

Cependant, l'importance d'une telle notion apparaît clairement car elle classe le 8109 CB très à part parmi les SPIROLACTONES.

En effet, les auteurs qui ont analysé l'action des diurétiques lactoniques concluent avec VESIN et CATTAN (101, 106, 110) qu'il est fréquent de noter la continuation d'un effet diurétique intense 1 à 4 jours après l'interruption du traitement. Cet effet retardé, dont l'importance est imprévisible, peut être à l'origine d'un syndrome de déshydratation avec azotémie, hyponatrémie, et hyperkaliémie. Il conduit à une règle classique : l'arrêt de la thérapeutique par l'ALDACTONE avant l'assèchement complet du malade. La même notion fait écrire à VESIN (110) qu'il faut toujours préférer à la SPIRONOLACTONE, le TRIAMTERENE, dont l'action s'épuise très rapidement, en 24 heures environ, ce qui lui confère une plus grande maniabilité. La remarque ne vaut plus pour le 8109 CB.

Nous avons recherché les raisons de cette différence fondamentale entre le 8109 CB et les autres SPIROLACTONES. Mais aucune explication ne nous paraît satisfaisante.

On ne voit pas pourquoi l'effet d'accumulation soupçonné par VESIN avec l'ALDACTONE ne se produirait pas lors de l'utilisation d'une SPIROLACTONE injectable.

L'effet retard de l'ALDACTONE au cours du traitement des cirrhoses s'expliquerait pour certains (37, 38) par les perturbations

du fonctionnement hépatique qui ralentissent le processus de dégradation alors que la fraction éliminée par voie urinaire demeure très faible.

Dans les mêmes conditions, la non prolongation de l'action du 8109 CB pourrait tenir :

- à des modalités d'inactivation hépatique plus rapides car différentes, du fait de dissemblances entre les formules chimiques
- à une élimination urinaire proportionnellement plus importante.

La première hypothèse paraît très peu plausible.

La seconde ne s'appuie, à notre connaissance, sur aucun dosage urinaire.

Il est enfin une dernière possibilité : c'est que la lenteur de l'absorption intestinale de l'ALDACTONE, soit responsable à la fois de son retard d'élimination et de la prolongation de son action. L'action immédiate et non prolongée du 8109 CB s'expliquerait alors par l'absence de phase intestinale du métabolisme.

B - CES DIFFERENTES CONCLUSIONS NE RESUMENT PAS L'ENSEMBLE DES REFLEXIONS AUXQUELLES PEUT DONNER LIEU L'OBSERVATION DU SUJET OEDEMATEUX QUE L'ON VIENT D'ASSECHER PAR LE 8109 CB.

Il est intéressant d'analyser l'évolution des éliminations hydroélectrolytiques, et celles des désordres endocriniens et rénaux, qui après avoir été l'intermédiaire entre le trouble causal et le syndrome de rétention hydro-sodée, vont pouvoir intervenir dans la reconstitution de ce dernier.

Nous avons été frappé de constater fréquemment, à l'arrêt du traitement, un syndrome biologique marqué par l'effondrement de la natriurie (inférieure à 5 mEq le plus souvent), et l'inversion du rapport Na/K, syndrome qui va de pair avec le maintien d'une diurèse

satisfaisante. Ce syndrome se rencontre surtout chez les cirrhotiques où nous avons pu l'observer 15 fois. Il ne paraît pas avoir retenu l'attention des auteurs à l'exception de VESIN et d'ISORNI (42, 105, 109).

Au cours des insuffisances cardiaques, après traitement diurétique par les SPIROLACTONES ou les THIAZIDIQUES, ISORNI retrouve une phase de disparition quasi complète de Na dans les urines. Le taux de sodium devient inférieur à 20 mEq, tandis que la quantité quotidienne des urines est variable mais presque constamment comprise entre 1 et 2 l. . L'auteur souligne que la rétention post-thérapeutique paraît n'intéresser que le sodium, la courbe de la diurèse ne donnant aucune idée de la reconstitution des oedèmes, reconstitution qui se poursuit néanmoins pendant cette période et se trouve reflétée par l'ascension du poids.

Chez les cirrhotiques, VESIN rapporte des faits identiques à l'arrêt du traitement par le TRIAMTERENE ou la SPIRONOLACTONE. L'intérêt particulier de son travail tient au fait qu'il étudie les variations de la filtration glomérulaire, du flux plasmatique rénal, et du débit cardiaque après assèchement.

En fait, si on reprend un certain nombre de travaux de la littérature ayant trait aux SPIROLACTONES, il apparaît que le même phénomène est présent mais n'est pas signalé ou n'est pas analysé.

Ainsi, dans une observation de la série d'AUDIER (4), l'élimination sodée s'effondre après le traitement, en même temps que la diurèse, pour reprendre après adjonction de chlorure de sodium.

Dans le travail de BERTEAU (8), on peut suivre par l'évolution du rapport Na/K la chute des éliminations sodées alors que la diurèse aqueuse reste élevée.

Dans l'étude de NIVET (67), 3 observations sont particulièrement intéressantes :

- chez un malade (n° 5), la natriurie après traitement rejoint un niveau très inférieur à la valeur de départ (0,45 contre 1,30 g).
- chez un malade (n° 1), on peut apprécier la reconstitution immédiate

de l'état de rétention sodée qui existait avant traitement, alors que chez le malade n° 3 la diurèse hydro-sodée est conservée à l'interruption du traitement.

Dans le travail de ROMANI (83), l'observation de 3 sujets en insuffisance cardiaque montre une diminution du rapport Na/K, une augmentation de la réabsorption du sodium, et une baisse de la diurèse aqueuse en fin de traitement.

Au total, il y a là un ensemble de constatations convergentes qui mettent en lumière 2 phénomènes fréquents mais inconstants :

- l'effondrement de la diurèse sodée,
- la dissociation entre cet effondrement et le maintien d'une diurèse aqueuse satisfaisante.

La nature et l'origine de ces phénomènes, ainsi que les raisons de leur inconstance, soulèvent un difficile problème d'interprétation.

1/ - L'effondrement du sodium semble tenir à un hyperaldostéronisme.

Cela ressort à la fois de l'analyse du rapport Na/K qui montre que dans tous les cas la kaliurie demeure conservée (104, 107, 109), et surtout de quelques observations privilégiées comportant un dosage de l'ALDOSTERONE urinaire (11, 67, 104). Ainsi le malade n° 1 de NIVET voit son aldostéronurie initialement à 1 gamma, passer à 2, puis 35 et 40 gamma après traitement.

Cette notion d'un hyperaldostéronisme post-thérapeutique, est confirmée par le fait que l'effondrement des éliminations sodées n'est pas retrouvé chez ceux de nos malades qui reçoivent un traitement de relai par l'ALDACTONE.

Les raisons de cet hyperaldostéronisme sont variables

suivant les malades, et quelquefois intriquées chez un même sujet.

- La reconstitution d'un hyperaldostéronisme peut tenir à la persistance, après l'arrêt du traitement, des circonstances qui ont entraîné la constitution de celui-ci.
- L'hyperaldostéronisme peut aussi apparaître comme un mécanisme compensateur à l'égard des conditions nouvelles créées par le traitement diurétique et le régime déssodé, éventualité qui doit être envisagée chez les malades ne présentant pas d'hyperaldostéronisme au départ, mais qui n'est pas à exclure dans l'hypothèse opposée. On peut en effet parfaitement concevoir que la thérapeutique ait dépassé son but, entraînant une déplétion hydro-sodée excessive, ou qu'elle ait permis de ramener à une situation hémodynamique subnormale un malade qui réagit alors comme un sujet normal à la poursuite d'un régime déssodé strict. Dans les deux cas, la sécrétion réactionnelle de minéralo-corticoïdes apparaît comme une réponse logique.

2/ La dissociation entre la diurèse aqueuse et la diurèse sodée, déjà retrouvée par ISORNI chez les cardiaques, est reconstruite dans notre série essentiellement chez les cirrhotiques.

Chez ces derniers, il faut du reste souligner qu'elle peut être observée dans d'autres circonstances : ainsi BARIETY a décrit des cirrhoses décompensées avec polyurie spontanée (6), VESIN a très longuement insisté sur le cas de malades dont la réaction au traitement cortisonique se marque par une abondante diurèse aqueuse, sans élévation concomitante de la natriurie.

Le dénominateur commun à toutes ces situations semble être le maintien d'une absorption d'eau importante, pouvant avoir les caractères d'une véritable potomanie.

Il est alors possible de supposer que chez ces malades, une filtration glomérulaire abaissée, mais encore satisfaisante, suivie d'une réabsorption proximale sub-normale, permet une arrivée suffisante d'eau et de sodium dans le tubule distal, autorisant le jeu des phénomènes hormonaux qui interviennent à ce niveau, et notamment l'action de l'hormone anti-diurétique, contribuant à la clearance de l'eau libre.

En effet, bien que la rétention de sodium se développe sous l'action de l'hyperaldostéronisme, l'eau est vraisemblablement éliminée en quantité importante, à la suite d'une baisse de la sécrétion du PAD.

Cette baisse s'explique par l'hypotonie engendrée par la prise de boissons aqueuses, sans apport concomitant de sodium, hypotonie d'ailleurs favorisée par les antécédents de restriction et de déplétion sodées.

Il convient de noter que ce comportement est fondamentalement différent de celui des cardiaques ou des cirrhotiques qui présentent une hyponatrémie par hémodilution, avec conditions circulatoires très perturbées, et dont la caractéristique est une filtration glomérulaire effondrée.

De tels phénomènes ont été retrouvés avec d'autres diurétiques.

Ils seraient en revanche absents après traitement corticoïde dont ce serait selon VESIN, un important avantage.

Cet avantage ne joue que lorsque l'équilibre du malade est restauré, car on ne peut s'empêcher de penser que l'hyperaldostéronisme risque de réapparaître bien vite, même après corticoïdes, si l'assèchement obtenu et le traitement interrompu, persistent les mêmes causes (hypertension portale et hypoprotidémie des cirrhotiques, baisse du débit cardiaque et augmentation de la pression veineuse chez l'asystolique), qui avaient conduit à la précédente décompensation.

Au total, la réaction des cardiaques ou des cirrhotiques asséchés, dépend :

- de l'importance des perturbations hémodynamiques liées à la maladie causale.
- de la réponse hormonale qui leur fait suite.
- de la résolution de ces perturbations en cours de traitement.
- des déséquilibres éventuels provoqués par la thérapeutique.

L'intérêt de ces notions est qu'elles débouchent sur les règles de conduite à adopter après assèchement :

- . danger de la poursuite d'un régime déssodé excessif
- . intérêt de s'attacher surtout à la conservation de l'amélioration hémodynamique qui a pu être obtenue.
- . Indications nuancées du traitement diurétique d'entretien.

Nous y reviendrons, en particulier chez les cirrhotiques.

V - L'ACTION DU 8109 CB PEUT SE MANIFESTER EN L'ABSENCE d'HYPER-
ALDOSTERONISME.

Dans notre série, 3 cirrhotiques décompensés et 3 cardiaques, n'ont pas d'hyperaldostéronisme au départ, mais sont complètement asséchés par le 8109 CB, et présentent, en cours de cure, une diurèse hydro-sodée particulièrement importante.

Le même phénomène a été observé avec l'ALDACTONE, par WAREMBOURG (114) qui insiste sur l'hyperaldostéronisme relatif ou inexistant de certains cardiaques qui réagissent bien à cette drogue, tandis que VESIN affirme (105, 016) *" la possibilité de l'action des SPIROLACTONES dans les oedèmes où il n'y a pas d'hyperaldostéronisme "*.

Il est évident qu'il s'agit là d'un point important car on serait tenté de penser que les oedèmes sans hyperaldostéronisme sont une mauvaise indication des SPIROLACTONES.

De quelle manière et pour quelles raisons, les diurétiques lactoniques conservent-ils leur efficacité dans ce type d'oedèmes?

La discussion du problème doit être abordée en tenant compte de la réaction diurétique chez le sujet normal.

En l'absence de rétention hydro-sodée, ROMANI (82) a pu constater que l'action de l'ALDACTONE se marque par une diminution de la réabsorption tubulaire du sodium, dont l'importance dépend du régime

sodé. Elle est faible en cas de régime hypersodé qui s'accompagne d'une sécrétion d'ALDOSTERONE basse, un peu plus forte en cas de régime normosodé, et plus marquée mais encore modérée en cas de régime hypo-sodé.

Cette élimination de sodium va de pair avec une diminution de la clearance de l'eau libre.

Deux données se dégagent donc :

- fréquence et possibilité d'une élimination natrée et hydrique abondante chez un sujet oedémateux sans hypersécrétion de minéralo-corticoïdes.
- et , à l'opposé, discrétion de la réaction diurétique et natriurique du sujet normal.

Une première explication consiste à admettre que le tubule rénal du sujet oedémateux manifeste une sensibilité particulière à l'égard de l'ALDOSTERONE. MACH, par exemple, (56,112), considère que chez l'asystolique, une sécrétion d'ALDOSTERONE (évaluée par l'aldostéronurie), assez faible en valeur absolue, exerce encore des effets relativement importants. Il appuie son affirmation sur des expériences montrant que la même surcharge en ALDOSTERONE amène une réponse différente dans les deux groupes de sujets.

Les raisons de ce phénomène demeurent mystérieuses.

VESIN n'admet pas cette explication (11, 104, 107). Pour lui, la différence de comportement entre le sujet normal et le cirrhotique décompensé, tient à la baisse de la filtration glomérulaire qui caractérise ce dernier. Cette baisse entraîne une réabsorption proximale accrue de sodium. Dès lors, la petite quantité d'ALDOSTERONE présente suffit à faire réabsorber une fraction importante de la faible quantité de sodium qui parvient au tube distal.

La rétention sodée est nette, et le malade tire un bénéfice certain de l'administration d'antagonistes de l'ALDOSTERONE.

Chez le sujet normal, la même quantité de sodium réabsorbée sous l'effet de la même quantité d'ALDOSTERONE, ne représenterait qu'une proportion relativement faible du sodium parvenu au tubule distal. L'effet diurétique des antagonistes de l'ALDOSTERONE n'aurait alors qu'une portée limitée.

VI - L'ACTION DU 8109 CB NE SE LIMITE PEUT-ETRE PAS SEULEMENT A LA
SIMPLE REGRESSION DU SYNDROME OEDEMATEUX.

Dans les cirrhoses décompensées, il faut penser que l'assèchement de l'ascite peut influencer favorablement l'évolution de l'insuffisance hépatique :

- en évitant le recours aux ponctions d'ascite, qui aggravent l'hypoprotidémie
- en levant la gêne mécanique de l'épanchement péritonéal, source de difficultés pour l'alimentation.
- en améliorant sans doute la vascularisation du foie, le fonctionnement rénal, voire l'absorption digestive.

Dans les insuffisances cardiaques, un effet tonicardique est peut-être à envisager. Certaines SPIROLACTONES, comme le 8109 CB, au taux de 1 mg/l., ont une action inotrope positive diphasique, directement appréciée sur le muscle papillaire du chat (88).

Mais surtout, parallèlement à ses effets diurétiques, le 8109 CB est peut-être en mesure d'améliorer certains états d'hyperexcitabilité myocardique, comme le fait l'ALDACTONE. A plusieurs reprises, dans les observations 2 C., 7 C., 9 C., 10C, l'impression se dégage que l'extra-systolie ventriculaire a diminué concurremment à l'administration de la drogue.

Il est difficile d'affirmer la réalité de ce phénomène car, on sait très bien, qu'une dysrythmie préexistant au traitement tonicar-

diague et diurétique, peut disparaître lorsque les conditions hémodynamiques sont améliorées. Il est cependant très tentant de rapporter cette évolution favorable à l'effet du 8109 CB sur le mouvement du potassium :

- freinage des éliminations et contribution au maintien du stock potassique.
- Inhibition de la sortie du potassium hors de la cellule myocardique par action sur la perméabilité membranaire.

Ce dernier processus a déjà été étudié à propos de l'ALDACTONE, mais demeure encore très controversé.

Admis par LIDDLE et NEWMANN, nié par d'autres, il est pourtant un facteur suggéré au clinicien par :

- .. les travaux expérimentaux de MOKLER, corrigeant avec différentes SPIROLACTONES, les arythmies provoquées par l'ACONITINE.
- .. les résultats favorables de traitements lactoniques dans la myasthénie, résultats qui, de l'avis de la plupart des auteurs, ne peuvent relever du seul mécanisme rénal (10, 32, 34, 43, 75, 99).

VII - LE 8109 CB EST UN PRODUIT MANIABLE ET BIEN TOLERE.

- 1/ Ni accidents d'intolérance locale ou générale, ni troubles sanguins n'ont été retrouvés dans notre série.

Le seul incident observé a été une sensibilité locale aux injections intra-veineuses, sensibilité qui n'a jamais motivé l'interruption du traitement.

Il faut en revanche signaler que nous avons rapidement abandonné la pratique des injections intra-musculaires qui sont douloureuses.

- 2/ La tolérance rénale du produit semble très bonne .

Cette assertion s'appuie sur deux constatations :

- Chez 44 malades, l'urée sanguine est inchangée ou diminuée 34 fois.

Parmi les 10 augmentations, 7 correspondent manifestement à une insuffisance rénale fonctionnelle, consécutive à la déplétion hydro-électrolytique, 2 sont très modérées et ne méritent pas d'être prises en considération.

Seule une observation peut faire supposer, comme nous l'avons vu, l'intervention d'une action toxique rénale. Elle ne permet nullement de l'affirmer.

- Dans les cas où il existait une insuffisance rénale initiale, celle-ci n'a pas été aggravée par le traitement.

Cette opinion rejoint la conclusion des expérimentations pharmacologiques, puisque BRUNAUD, étudiant le problème de la toxicité subaiguë du 8109 CB, ne signale aucune atteinte rénale.

Cette bonne tolérance semble être du reste le fait de toutes les SPIROLACTONES. Les études concernant l'emploi de l'ALDACTONE chez les sujets atteints de néphropathies, ont bien montré que ce produit ne paraît pas susceptible d'aggraver la lésion rénale (20, 24, 59, 82, 85, 91, 98).

La même impression se dégage d'un récent colloque sur l'utilisation des diurétiques dans le traitement des hypertensions artérielles avec insuffisance rénale.

3/ L'absence d'effet diurétique brutal met à l'abri d'accidents de déplétion hydro-sodée aiguë.

Les déplétions massives sont redoutables pour les insuffisants cardiaques chez qui elles peuvent entraîner un état de collapsus cardio-vasculaire, et chez les athéroscléreux, chez qui elles risquent de susciter un accident nerveux par insuffisance circulatoire cérébrale.

Chez les cirrhotiques, elles peuvent, en perturbant l'hémodynamique rénale et en effondrant la filtration glomérulaire, provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle aiguë avec coma et évolution fatale dans un tableau d'hyponatrémie, hyperkaliémie, azotémie. Elles seraient susceptibles aussi de provoquer de graves hémorragies digestives "a vauco".

Ces chasses brutales ne semblent pas à craindre avec le 8109 CB puisque chez les cardiaques, la valeur moyenne des diurèses maxime est de 2,155 l. , la diurèse la plus élevée ne dépassant pas 3 l., tandis

que chez les cirrhotiques, la valeur moyenne des diurèses maxima est de 2,700 l. . Certes, dans 1 cas, la diurèse s'élève à 4 l., mais ce niveau n'est atteint que très progressivement.

4/ La non prolongation de l'effet diurétique après l'arrêt du traitement et son atténuation lorsque les oedèmes sont en grande partie évacués amoindrissent le danger d'accidents de déshydratation. Nous avons vu que cela différencie le 8109 CB de l'ALDACTONE, et lui confère une plus grande maniabilité.

5/ Il n'existe pas avec le 8109 CB de tendance à un déséquilibre acido-basique important.

En particulier, on ne note pas avec ce diurétique l'augmentation de la réserve alcaline qui est observée avec les corticoïdes et certains diurétiques modernes comme le FUROSEMIDE ou l'ACIDE ETHACRYNIQUE.

Ainsi, dans 42 de nos observations, la réserve alcaline est diminuée ou inchangée 29 fois, augmentée 13 fois. Mais l'augmentation, comme du reste l'abaissement, demeure toujours modérée.

Cette tendance est la même que celle qui a été observée avec l'ALDACTONE. Elle est liée à la rétention potassique.

Il s'agit d'une notion particulièrement intéressante chez les malades atteints de coeur pulmonaire chronique, en particulier au cours des poussées de décompensation d'une insuffisance respiratoire. Le recours aux SPIROLACTONES a l'avantage de ne pas accroître l'état d'alcalose respiratoire, accroissement qui entraîne une plus grande insensibilité des centres respiratoires à la P.CO₂. Ce phénomène est en revanche un écueil redoutable des traitements diurétiques par les thiazidiques et surtout par

1'ACIDE ETHACRYNIQUE ou le FUROSEMIDE.

Chez les cirrhotiques, cet effet sur l'équilibre acido-basique, marqué par une tendance à la correction de l'alcalose métabolique, commune dans les cirrhoses et liée aux perturbations des échanges tubulaires distaux entre K, H, Na, s'inscrit dans le cadre général de l'opposition du 8109 CB à l'état d'hyperaldostéronisme (7).

6/ Comme les autres dérivés lactoniques, le 8109 CB n'expose à aucun accident d'hypokaliémie.

Cette notion prend un relief tout particulier si l'on songe aux inconvénients de la déplétion potassique chez les cirrhotiques et les cardiaques. Nous y reviendrons.

A l'inverse, n'y a-t-il pas un risque d'hyperkaliémie ?

Cette anomalie a été quelquefois remarquée avec l'ALDACTONE, et à juste titre, rapportée au puissant effet de rétention potassique de cette drogue (62).

Dans ce travail, la kaliémie maximum observée est de 5,8 mEq, valeur retrouvée chez deux malades. Nous sommes dans les limites de la kaliémie normale, et hors de la zone des accidents toxiques. Il faut de plus remarquer que, dans l'observation 3 B, on ne peut imputer avec certitude au 8109 CB la responsabilité de cette élévation toute relative. En d'autres termes, le risque d'hyperkaliémie paraît faible avec le 8109 CB.

Deux explications paraissent pouvoir être fournies à cette bonne tolérance :

- a) - le 8109 CB possède un effet de rétention inférieur à celui de l'ALDACTONE. Ceci est bien démontré dans l'étude pharmacologique de BRUNAUD :
.....
le 8109 CB s'oppose avec moins d'efficacité que l'ALDACTONE, aux effets kaliuriques de la DOCA. Chez le chien, les chiffres donnés par l'auteur

dans une série d'expériences comparant les effets respectifs du 8109 CB , de la SPIRONOLACTONE et de l'HYDROCHLOROTHIAZIDE, montrent que le produit, s'il ne détermine pas d'éliminations potassiques importantes ne semble pas non plus, entraîner de rétention marquée.

Ces constatations rejoignent celles auxquelles nous parvenons par l'étude clinique. En effet, chez les cardiaques comme chez les cirrhotiques, les éliminations potassiques sont en moyenne augmentées de 20 %. Ce léger accroissement tient à ce que les effets de l'augmentation de la diurèse l'emportent sur ceux de la baisse relative des concentrations.

b) - Nous avons affaire dans toute cette série à des malades dont le stock
potassique était certainement abaissé :
.....

.. les réserves en potassium des cirrhotiques et surtout des cirrhotiques décompensés, sont toujours amoindries.

.. les cardiaques de notre série étaient quasiment toujours des sujets ayant reçu préalablement (le plus souvent en ville) , des traitements diurétiques divers avec une couverture potassique insuffisante.

Ce dernier facteur ne peut être considéré comme absolument décisif, puisqu'il n'empêche pas l'apparition d'hyperkaliémie sous ALDACTONE dans les mêmes conditions. Il amène néanmoins à envisager la possibilité d'observer une hyperkaliémie chez des sujets dont les stocks de potassium sont conservés, tels que les malades qui reçoivent un traitement par le 8109 CB alors qu'ils n'ont pas de rétention hydro-sodée.

(Dans une observation non incluse dans cette série, une malade atteinte d'infarctus du myocarde voit apparaître sous 8109 CB, au 16ème jour de traitement, une hyperkaliémie à 6,3 mEq. Il faut cependant signaler que cette malade était diabétique. Il n'est pas interdit de penser que l'hyperkaliémie, accompagnée d'hyperazotémie et d'une baisse de la réserve alcaline, relevait pour une part au moins, de la décompensation du diabète, décompensation peut-être favorisée par la prolongation du traitement lactonique.)

7/ L'emploi du 8109 CB expose, comme celui de tout diurétique,
à l'hyponatrémie.

Chez 44 malades, 27 fois la natrémie est inchangée ou légèrement augmentée, 17 fois diminuée.

Une certaine différence se manifeste entre le comportement des cirrhotiques et celui des cardiaques. Ainsi, chez les cardiaques, la natrémie est abaissée 10 fois sur 15, et chez les cirrhotiques 7 fois sur 29.

L'hyponatrémie constatée au cours des traitements par le 8109 CB, comme du reste celles observées avec d'autres diurétiques, nous paraît pouvoir s'expliquer à la fois par :

- l'accroissement des éliminations sodées associé à la restriction des apports.
- les perturbations de l'hémodynamique rénale à la suite des mobilisations liquidiennes.
- les réactions hormonales qui tendent à maintenir l'homéostasie.

En fait, l'hyponatrémie post-diurétique survient dans 2 situations bien particulières.

- a) - La première situation, très courante, est représentée par certains
.....
états d'hyponatrémie isolée mais franche, ne s'accompagnant ni de
.....
perturbations hydro-électrolytiques graves, ni d'une insuffisance
.....
rénale sévère.
.....

Il est vraisemblable que dans ces cas, l'enchaînement des phénomènes est le suivant : le trouble initial est une perte d'eau et de sodium qui aboutit à une réduction des volumes circulants, avec baisse de la filtration glomérulaire, baisse nette mais qui n'atteint pas un degré extrême. Une hypersécrétion réactionnelle d'ANGIOTENSINE et D'ALDO-STERONE s'ensuit, qui conditionne à son tour une rétention de sodium et

d'eau. Mais la rétention sodée ne peut être extrêmement efficace du fait de la faiblesse des apports sodiques, et ce mécanisme correcteur demeure d'une portée limitée (31, 56, 111, 112).

En revanche, comme les apports hydriques ne sont pas restreints, il reste à l'organisme la possibilité de jouer sur ces apports pour tenter de rétablir sa volémie en retenant les seuls liquides. L'hyponatémie n'est donc que partiellement corrigée, tandis que la rétention d'eau engendre une hypotonie. Cette hypotonie, au contraire du comportement normal, laisse persister une forte sécrétion de PAD, qui maintient la tendance à l'inflation hydrique.

L'organisme sacrifie sa tonicité au profit de sa volémie.

A cet égard, on peut citer les expériences de MARTIN, celles de LEAF et MAMBY (52, 57), qui ont montré que si on provoque chez l'animal une déplétion sodée extrême, l'organisme lutte contre les pertes hydriques qui devraient normalement accompagner les pertes en sodium, par une hypersécrétion de PAD. et une rétention d'eau.

b) - La seconde situation est représentée par le cas où la déplétion hydro-électrolytique considérable entraîne un effondrement de la filtration glomérulaire (72) .

Cet effondrement est favorisé par la situation hémodynamique du malade (cardiaque dont le débit est nettement abaissé, cirrhotique dont la circulation périphérique est déficitaire au profit d'une stase splanchnique importante).

On admet alors que le tube proximal réabsorbe le sodium dans une proportion excessive (90 à 95 % au lieu des 85 % normaux) entraînant une réabsorption concomitante d'eau.

La raison de ce comportement n'est pas connue. La vasoconstriction réflexe de l'artère efférante du glomérule, en augmentant la fraction filtrée induit par hémococoncentration l'enrichissement du

sang péritubulaire en protéines, et donc sa pression oncotique, favorisant la réabsorption. Mais ce processus ne permet certainement pas de tout expliquer.

Quoi qu'il en soit, le flux qui parvient à l'anse de HENLEY et au tube distal se trouve très diminué, et les mécanismes de clearance de l'eau libre qui permettent notamment l'élimination d'urines hypotoniques, ceux des échanges Na, K, H, qui conditionnent la sécrétion tubulaire du K, ne peuvent plus jouer. Il y a rétention d'eau et de K.

Ces désordres peuvent être encore aggravés par d'éventuelles pertes potassiques, facteur d'hypotonie intra-cellulaire, et origine d'un transfert compensateur du sodium vers l'intérieur des cellules. C'est alors le tableau comportant :

- une oligurie intense, avec une diurèse inférieure ou égale à 500 ml, faite d'urines hyperosmotiques (abaissement de la concentration en eau).
- une azotémie qui atteint ou dépasse même le gramme.
- une hyperkaliémie (par défaut d'élimination et excès de catabolisme cellulaire)
- une natrémie très abaissée (par hémodilution).

En somme, les deux tableaux diffèrent par l'intensité des perturbations de l'hémodynamique rénale, conséquence à la fois de l'état pathologique et du traitement.

Nous n'avons jamais rencontré le syndrome "oligurie, hyperkaliémie, hyperazotémie, hyponatrémie". Cela tient sans doute aux raisons suivantes :

- .. d'une part, nous avons sélectionné nos malades et n'avons pas poursuivi de longs et puissants traitements diurétiques chez des sujets dont l'état hépatique était particulièrement sévère.
- .. d'autre part, le 8109 CB a toujours été employé seul et une surveillance stricte du traitement a permis d'éviter les déplétions excessives. La même constatation vaut certainement pour la discrétion et la rareté des hyponatrémies.

A l'opposé, nous remarquons que, dans la littérature, de nombreux traitements par l'ALDACTONE sont poursuivis en association avec d'autres diurétiques. Il est alors fort possible que l'importance des effets observés, et une déplétion potassique exagérée, aient précipité les désordres.

Nous avons en revanche relevé plusieurs cas d'hyponatrémie post-thérapeutique modérée. Le fait qu'elle ait été rencontrée essentiellement chez les cardiaques tient vraisemblablement à ce que la plupart d'entre eux avaient antérieurement reçu des diurétiques, et s'étaient soumis, depuis longtemps, à une restriction sodée assez stricte. Il n'en allait pas de même chez les cirrhotiques.

A cet égard, il faut aussi souligner que les traitements diurétiques dans l'asystolie, font appel désormais, couramment, au FUROSEMIDE ou à l'ACIDE ETHACRYNIQUE. Ces produits, qui entraînent très fréquemment des dépressions hydroélectrolytiques importantes, sont employés en revanche plus rarement et avec plus de modération chez les cirrhotiques.

Enfin, le traitement par le 8109 CB n'a pas été poursuivi chez les cardiaques avec la même rigueur que chez les cirrhotiques. Dans certains cas, il a été maintenu volontairement pour troubles rythmiques, alors que le sujet était asséché.

I N D I C A T I O N S

E T

C O N D U I T E D U T R A I T E M E N T

=====

I - CHEZ LES CIRRHOTIQUES

A . COMPTE TENU DES NOTIONS PRECEDENTES, IL NOUS PARAÎT QUE LE TRAITEMENT PAR LE 8109 CB DOIT S'INSPIRER DES PRINCIPES QUIVANTS :

1) Le traitement des cirrhoses décompensées ne se limite pas à la seule prescription de diurétiques.

D'autres mesures sont importantes, qu'il s'agisse du sevrage, des apports alimentaires qui doivent être suffisants et correctement équilibrés.

Cependant , le traitement diurétique reste dans la majorité des cirrhoses communes, le point essentiel de l'intervention thérapeutique. L'opothérapie, l'antibiothérapie, la vitaminothérapie, l'administration d'acides aminés, n'occupent qu'une place accessoire. Quant aux transfusions de plasma et d'albumine, elles sont réservées à des cas bien particuliers et sur lesquels nous reviendrons.

2) Le 8109 CB ne s'attaque qu'à l'une des conséquences de la cirrhose.

Il n'a sur le dysfonctionnement hépatique, qu'une action indirecte et limitée. Un cirrhotique asséché n'est pas un cirrhotique guéri.

Cette notion est parfaitement soulignée par la constatation, courante, qu'un malade dont l'ascite a régressé ou est en voie de régression, meurt d'un accident hémorragique ou d'une poussée d'insuffisance hépatique. Dans notre série, c'est notamment le cas de l'observation n° 7 B.

3) Le traitement diurétique n'est pas indispensable dans tous les cas de cirrhoses décompensées.

Un certain nombre d'entre elles sont capables d'évoluer favorablement sous les seuls repos et régime dessodé. Il s'agit alors de malades qui ne sont pas en état d'hyperaldostéronisme. Leur nombre représente environ 10 % de l'ensemble des cirrhotiques . Ils sont aisément identifiables par le dosage du sodium urinaire.

Aussi, lorsque la natriurie n'est pas véritablement effondrée (plus de 10 mEq), il semble logique de n'entreprendre le traitement diurétique qu'après l'essai d'un régime dessodé loyalement poursuivi.

Malheureusement, le plus souvent, le seul bénéfice obtenu par ce régime, est l'arrêt du développement du syndrome oedémato-ascitique, mais non sa régression (11).

4) Nous refusons le 8109 CB, comme tout autre diurétique, chez les malades arrivés au stade III de la classification de VESIN (107, 109, 110).

Ce stade est caractérisé par la présence de modifications cliniques et biologiques, signant , comme nous l'avons vu, une réabsorption tubulaire proximale massive :

- hyperkaliémie, hyponatrémie
- azotémie modérée ou nette

- effondrement des éliminations sodées urinaires
- perturbations hémodynamiques marquées par une hypovolémie plasmatique, une baisse de la filtration glomérulaire au-dessous de 20 ml/mn, voire une hypotension artérielle modérée.

La prescription à ce stade d'un diurétique à action tubulaire, même s'il s'agit du 8109 CB, est généralement un geste inutile, car inefficace. Les perturbations hémodynamiques et surtout l'effondrement de la filtration glomérulaire, réduisent le flux urinaire tubulaire sur lequel le diurétique serait susceptible d'intervenir.

Divers auteurs ont tenté de surmonter cet obstacle en recourant à des associations qui comportent diurétiques osmotiques, diurétiques agissant sur le tubule proximal et diurétiques agissant sur le tubule distal. Ils espèrent ainsi améliorer la filtration glomérulaire et par conséquent l'arrivée d'eau et d'électrolytes au tubule proximal, empêcher grâce aux diurétiques proximaux la réabsorption à ce niveau, et éviter par les diurétiques distaux les ultimes phénomènes de rétention.

Il serait ainsi possible d'envisager l'intervention du 8109 CB, choisi pour sa puissance et la régularité de ses effets, au sein d'un complexe comportant en outre MANNITOL, (diurétique osmotique), et thiazidiques.

En réalité, s'il est possible d'obtenir ainsi une certaine diurèse, ce résultat demeure très inconstant, souvent limité et toujours transitoire. D'autre part, la diurèse obtenue risque de se produire aux dépens des volumes circulants dont l'abaissement peut très bien ne pas être compensé par l'arrivée dans la circulation des liquides provenant des zones de stase (en raison de l'hypertension portale persistante et de la baisse des albumines). Cette diminution de la volémie aggrave à son tour la baisse de la filtration glomérulaire.

La seule thérapeutique qui mérite d'être tentée chez de tels malades consiste à améliorer l'irrigation rénale en accroissant la volémie circulante grâce à l'apport de solutés albuminiques et de solutions glucosées hypertoniques. La corticothérapie peut aussi être tentée mais de l'aveu même de ses plus fervents partisans, elle est souvent en échec (103).

Comment reconnaître ces états ?

Il faut recourir soit à une mesure de la volémie, soit à une évaluation de la filtration glomérulaire.

En revanche, on ne peut se fonder, ni sur l'oligurie, ni sur la baisse de la natriurie, ni sur l'hyponatrémie. Les deux premiers éléments n'ont pas de valeur discriminative car ils sont communs à toutes les formes de cirrhoses, à l'exception des rares cas sans hyperaldostérisme. De même, selon nous, l'hyponatrémie a une signification trop variable pour être la seule base de l'indication thérapeutique.

Cette opinion s'oppose à celle de certains auteurs comme BOQUIEN , qui ont prétendu que la valeur de la natrémie devait orienter le choix du traitement diurétique. Ils ont même donné comme frontière le niveau de 135 mEq, au-dessous duquel les diurétiques seraient à écarter.

En fait, il n'en est rien. Comme nous l'avons vu, le 8109 CB a été utilisé indifféremment chez des malades dont le taux de sodium sanguin était supérieur ou inférieur à 135 mEq, sans rencontrer d'incidents ou de baisse d'efficacité. Certains sujets dont la natrémie se trouvait initialement abaissée, du fait de traitements diurétiques précédents, du régime strict, ou de perturbations engendrées par la cirrhose, ont vu leur natrémie s'élever sous 8109 CB tandis que leur état clinique s'améliorait.

C'est que certaines hyponatrémies modérées ne tiennent qu'à la fuite potassique à une discrète hémodilution. Elles ne modifient pas les chances de succès du traitement.

Reconnaissons cependant, qu'une hyponatrémie extrême possède une valeur d'orientation, et rend particulièrement impérative une évaluation de la circulation rénale.

5) Nous préférons le 8109 CB à l'ALDACTONE, en raison :

- de la plus grande régularité de son efficacité
- de la plus grande puissance de ses effets natriuriques

- de la plus grande rapidité de son action, ce qui permet de juger très tôt l'efficacité du traitement..
- de sa plus grande maniabilité tenant à l'absence d'effet diurétique après interruption du traitement
- de sa meilleure tolérance, en particulier digestive.

Le seul avantage de l'ALDACTONE est son administration par voie orale. Cet avantage est plus apparent que réel car le traitement de la décompensation cirrhotique doit être, à notre avis, poursuivi en milieu médical, dans un esprit rigoureux, et l'administration par voie parentérale se prête particulièrement à ces exigences. D'autre part, si surgissent parfois des difficultés tenant au mauvais état veineux (difficultés d'ailleurs surmontées par l'usage de perfusions), à l'inverse chez certains sujets intolérants digestifs, la voie parentérale est un avantage.

6) *Les mêmes raisons nous conduisent à préférer le 8109 CB au TRIAMTERENE, quoique ce produit soit lui aussi très maniable.*

7) *Nous sommes d'accord avec la majorité des auteurs pour convenir que le recours aux diurétiques thiaziques, au FUROSEMIDE, ou à l'ACIDE ETHACRYNIQUE doit être exceptionnel.*

Leurs effets puissants et brutaux, ainsi que le fait qu'ils agissent sur le tubule proximal, limitent l'intérêt de ce produit chez les cirrhotiques.

8) *Nous pensons qu'il est tout à fait licite de commencer le traitement d'un cirrhotique par les SPIROLACTONES plutôt que par la DELTA CORTISONE.*

Certes, nombreux sont les auteurs qui, suivant VESIN et CATTAN (106), recourent initialement à l'administration de DELTA CORTISONE, et qui préfèrent, lorsque cette thérapeutique échoue, administrer du TRIAMTERENE plutôt que des LACTONES (110).

Les avantages que présente la DELTA CORTISONE, sont d'après ces auteurs :

- une action sur l'appétit, l'asthénie, la fièvre et l'ictère.
- une freination de la sécrétion d'ALDOSTERONE alors que les SPIROLACTONES ne font que s'opposer à l'effet du minéralo-corticoïde, et n'interrompent pas sa sécrétion qui demeure élevée et peut même s'accroître.
- le maintien de la filtration glomérulaire malgré des éliminations hydro-sodées importantes, encore que ce phénomène demeure mystérieux et mérite sans doute une analyse et un contrôle plus poussés.
- l'absence d'hyperaldostéronisme post-thérapeutique, avantage qui n'est peut-être pas décisif. En effet :
 - .. Ou bien l'hyperaldostéronisme post-thérapeutique traduit le maintien d'un déséquilibre entre la circulation porte et la circulation périphérique, et nous ne sommes pas persuadés que la DELTA CORTISONE puisse empêcher sa reconstitution.
 - .. Ou bien, l'hyperaldostéronisme correspond à la réaction de l'organisme devant un traitement qui a dépassé ses buts, et nous ne pensons pas qu'il puisse se poursuivre au delà de la correction recherchée.

A l'opposé, la DELTA CORTISONE présente un certain nombre d'inconvénients :

- elle favorise le développement d'accidents infectieux, provoque

- une spoliation potassique, se montre parfois agressive pour la muqueuse gastrique avec risque de perforations ou d'hémorragies.
- Elle exerce une action paradoxale de catabolisme protéidique et tissulaire qui s'oppose à son action anabolisante (94).
 - Elle peut aggraver les diabètes pré-existants.
 - Elle peut déterminer une glycosurie, à vrai dire ce phénomène est assez rare (10 malades sur 100 pour VESIN, 4 sur 60 pour CACHIN).
 - Son action diurétique est retardée, réclame souvent un délai assez long avant de s'exprimer nettement. VESIN estime qu'il faut poursuivre la corticothérapie au moins pendant 1 mois avant d'affirmer son échec.
 - Elle est moins efficace que le 8109 CB.
 - Elle réclame, pour obtenir l'assèchement complet, un traitement d'une durée prolongée.

Toutes ces notions conduisent à 3 attitudes possibles :

- .. recours d'emblée au 8109 CB. C'est l'attitude que nous avons adoptée, et qui est celle à laquelle s'étaient déjà ralliés pour l'ALDACTONE : ALBAHARY et MULLER (1, 64).
- .. Donner la corticothérapie d'emblée, en réservant les anti-aldostérone aux échecs, ou aux contre-indications de ce traitement (ulcère actif ou antécédents d'ulcère, insuffisance rénale). Dans cette éventualité le 8109 CB paraît être l'ANTI-ALDOSTERONE de sécurité, sur lequel le choix doit se fixer.
- .. Recours d'emblée à une association DELTA CORTISONE - SPIROLACTONE, recours qui nous paraît préférable aux associations DELTA CORTISONE diurétiques thiaziques, ou FUROSEMIDE ou ACIDE ETHACRYNIQUE, qui risquent de conduire à des troubles humoraux importants. Cette associa-

tion est également préférable aux associations de SPIROLACTONE aux diurétiques thiaziques, ainsi qu'aux diurétiques récents, même si les LACTONES présentent l'avantage, au cours de telles associations, de réduire les pertes en potassium.

B LA CONDUITE DU TRAITEMENT DOIT OBEIR AUX REGLES SUIVANTES :

1) *La posologie doit être forte d'emblée* et il faut prescrire immédiatement des doses de 600 mg par jour. Les effets du traitement peuvent être alors rapidement jugés.

Au contraire , la dose de 400 mg s'avère souvent inadéquate, et le retard de l'apparition de l'effet diurétique fait perdre un des avantages de l'emploi du 8109 CB, qui est sa rapidité d'action.

De plus, l'expérience clinique, rejoignant les conclusions des pharmacologistes, qui ont insisté sur la notion de seuil, prouve que des doses de 600, voire 800 mg, se montrent presque toujours efficaces.

2) *La voie d'administration doit être la voie intra-veineuse* qui est bien tolérée, et conditionne la rapidité de la diurèse.

3) *Le traitement doit être poursuivi jusqu'à assèchement complet du malade.*

Au total, nous pouvons proposer chez les cirrhotiques, le schéma thérapeutique suivant :

- .. régime de restriction sodée modéré qui évite l'anorexie et les désordres hydro-électrolytiques importants.
- .. apports riches en protides sauf dans les états pré-comateux où l'on a la crainte d'une hyperammoniémie.
- .. administration d'emblée, si la filtration glomérulaire ou le volume circulant le permettent, ou, lorsqu'on ne dispose pas de ces deux éléments, si la natrémie n'est pas excessivement abaissée, d'une dose de 600 mg de 8109 CB. Si au bout de 3 jours, la réponse diurétique est insuffisante, augmentation de la dose à 800 mg. Si cette posologie se révèle peu efficace, recours systématique à l'association aux corticoïdes.

Si la natrémie, le volume circulant et la filtration glomérulaire sont très abaissés, recours à l'albuminothérapie ou à la plasmathérapie, associées à la corticothérapie.

Si la natrémie de départ est abaissée, sans que puisse être appréciée la valeur de la filtration glomérulaire ou du volume circulant, même attitude que précédemment.

En ce qui concerne le traitement d'entretien, deux éventualités sont à envisager :

- 1) *il est possible de réaliser chez le malade une surveillance clinique et biologique étroite.*

Plusieurs cas se présentent alors :

- le malade présente des fonctions hépatiques désormais satisfaisantes, il n'y a pas d'hyperaldostéronisme. Un tel malade ne réclame aucun traitement d'entretien et l'on peut autoriser un régime normo-sodé ou légèrement hypo-sodé.
- Il existe une nette amélioration de l'état général et des fonctions hépatiques, mais le sujet demeure en hyperaldostéronisme. On peut

penser que celui-ci est en partie lié au traitement. Un régime hypo-sodé peu strict doit être prescrit sous surveillance du poids et des éliminations urinaires du Na.

Si on assiste à une reprise plus ou moins retardée des éliminations sodées, avec un arrêt de la prise de poids, la preuve est faite de la responsabilité du traitement. L'hyperaldostéronisme une fois corrigé on se trouve ramené à la première éventualité.

Si, au contraire, les éliminations sodées demeurent très basses alors que le poids augmente, sans que cet accroissement paraisse en rapport avec la reprise de l'état général du malade, l'hyperaldostéronisme n'est certainement pas lié, au moins de façon exclusive au traitement. Il faut recourir à un traitement d'entretien par cures discontinues d'ALDACTONE per os.

- 2) *On ne peut disposer d'une surveillance suffisante.* Il ne nous paraît pas illogique de donner un traitement d'entretien par l'ALDACTONE. Utile et nécessaire si le sujet est en voie de reconstitution de son ascite, il paraît sans inconvénients majeurs dans le cas contraire.

II - CHEZ LES CARDIAQUES

- A - DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE, L'EMPLOI DU 8109 CB SE POSE DANS DES CONDITIONS BIEN DIFFERENTES DE CELLES RENCONTREES CHEZ LES CIRRHOTIQUES, et les INDICATIONS DOIVENT S'INSPIRER DES REMARQUES SUIVANTES .

- 1) *Le cardiaque est un malade moins sensible que le cirrhotique, aux grands désordres hydroélectrolytiques.* Ce qui permet avec moins d'inconvénients, et à condition de respecter certaines règles, l'emploi de diurétiques capables de déterminer une forte chasse hydro-sodée.

Or, la puissance du 8109 CB le classe après les diurétiques oraux d'un usage courant chez les cardiaques, et qui présente l'avantage d'une très grande facilité d'administration.

- 2) *Chez l'asystolique, le désordre le plus redouté est l'hypokaliémie.* par excès d'élimination potassique, hypokaliémie susceptible d'engendrer des troubles rythmiques graves.

Le 8109 CB a l'intérêt de maintenir dans son intégrité le capital potassique, voire d'aider à le restaurer si l'on réalise conjointement une administration suffisante de potassium.

- 3) *Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, au contraire des cirrhotiques, un effet immédiat est souvent recherché.*

A cet égard, le 8109 CB, malgré la précocité de son intervention, ne peut prétendre jouer le rôle d'un diurétique d'urgence. Il demande 24 heures pour agir et n'est donc pas, de ce point de vue, en mesure de se substituer aux diurétiques mercuriels, ou au FUROSE-MIDE dont l'action se manifeste dans l'heure qui suit leur administration.

Dans la même perspective, le 8109 CB garde sur l'ALDACTONE une supériorité qui tient à la rapidité et la régularité de son action.

- 4) *Le 8109 CB possède l'avantage de garder toute son efficacité dans le traitement de certaines insuffisances cardiaques avec hyperaldostéronisme, où les diurétiques à action proximale, après avoir enrichi en urines chargées de sodium, l'anse de HENLEY et surtout le tubule distal, voient leurs effets bénéfiques annulés par une ultime réabsorption.*

- 5) *Dans tous les cas enfin, le choix entre le 8109 CB et l'ALDACTONE tient non seulement aux conditions d'efficacité, mais se fait aussi en fonction des critères de maniabilité et de tolérance digestive.*

Tout ceci conduit à retenir les indications suivantes :

- a) - Le produit est à écarter dans les insuffisances cardiaques avec
.....
O.A.P., ou gêne respiratoire intense,
impliquant une action d'urgence.

- b) - le produit apparaît sans intérêt dans les insuffisances cardiaques communes, traitées pour la première fois ou qui n'ont pas reçu de traitement diurétique récent.
- c) - Le 8109 CB est indiqué au même titre d'ailleurs que l'ALDACTONE dans les insuffisances cardiaques avec hypokaliémie, évidente ou supposée ainsi que dans les insuffisances cardiaques avec signes de surcharge digitalique.
- La première éventualité est devenue fréquente aujourd'hui, en raison de l'emploi réitéré de diurétiques efficaces qui ne sont pas toujours couverts par une administration suffisante de potassium. Ces hypokaliémies vont de pair avec un état d'asthénie, une tendance à l'hypotension artérielle. Elles sont aussi à l'origine de troubles rythmiques, d'extra-systolie ventriculaire notamment. Le 8109 CB est le diurétique de choix qui permet d'obtenir une élimination hydro-sodée importante, au prix d'une perte potassique minime.
- Dans les surcharges digitaliques, une hypokaliémie associée à un appauvrissement de la kalicytie est un facteur d'aggravation capable de favoriser la survenue de tachysystolies auriculaires, de tachycardies et de fibrillations ventriculaires.

Les diurétiques lactoniques ont le double avantage de freiner la fuite potassique urinaire, mais aussi de favoriser le maintien du potassium à l'intérieur des cellules, car leur action s'exerce non seulement sur la cellule rénale, mais encore sur la perméabilité à l'égard du potassium, de l'ensemble des membranes cellulaires.

De ce point de vue cependant, et pour des raisons déjà exposées, nous ne sommes pas sûrs que le 8109 CB soit aussi efficace que l'ALDACTONE.

En revanche, il est nécessaire pour les mêmes raisons de n'utiliser qu'avec la plus grande prudence le 8109 CB au cours des intoxications avec troubles conductifs, le bloc auriculo-ventriculaire étant aggravé par l'administration de potassium.

d) - Le 8109 CB possède certaines indications dans les insuffisances
.....
cardiaques dites
"réfractaires". Cet ensemble constitue un groupe aussi vaste
que complexe, le caractère "réfractaire" pouvant tenir :

- à la déchéance myocardique
- à des troubles rythmiques
- à des carences vitaminiques associées
- à des complications thrombo-emboliques
- à des désordres hydro-électrolytiques
- à un hyperaldostéronisme.

Cette hétérogénéité implique qu'il ne puisse être question d'administrer systématiquement, un diurétique nouveau, à tout cardiaque ne réagissant pas normalement aux traitements usuels. Pour ce qui est du 8109 CB, son emploi paraît raisonnable dans les insuffisances cardiaques avec hyperaldostéronisme.

Mais même dans cette éventualité, il faut à notre avis distinguer deux cas :

- l'hyperaldostéronisme ne s'accompagne pas d'une grande hyponatrémie, et la filtration glomérulaire reste bonne. Ces malades réagissent mal aux salurétiques, mais tirent bénéfice des SPIROLACTONES, et en particulier du 8109 CB, car la réaction surrénalienne a l'essentiel des responsabilités dans l'évolution réfractaire de la décompensation.
- l'hyperaldostéronisme s'inscrit dans le cadre d'un effondrement de la filtration glomérulaire, avec hypersécrétion d'ANGIOTENSINE. Il s'agit d'insuffisances cardiaques avec hyponatrémie par hémodilution. C'est en somme la même situation que celle rencontrée chez certains cirrhotiques, et l'hyperaldostéronisme n'est qu'un des éléments des perturbations multiples et complexes qui l'ont engendré. Ici, il ne faut rien attendre du 8109 CB, comme du reste des autres diurétiques.

Il convient plutôt d'intervenir par tous les moyens sur la défaillance cardiaque, et de pratiquer une restriction hydrique. On peut aussi tenter de bloquer la sécrétion d'ALDOSTERONE, et de favoriser l'élimination de l'eau en recourant aux CORTICOÏDES.

- e) - Le 8109 CB paraît être intéressant dans le cas d'insuffisances

 cardiaques compliquant des
 insuffisances respiratoires chroniques.

Effectivement dans ces états, les diurétiques mercuriels, sulfamidés, et surtout les grands diurétiques récents qui entraînent une déperdition chlorée et potassique, et, pour les derniers, une rétention de bicarbonates, sont à l'origine d'une ALCALOSE métabolique qui aggrave le déficit des Centres respiratoires.

On recourt très volontiers chez de tels malades, aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, qui ont l'avantage d'accroître l'élimination urinaire de bicarbonates, d'abaisser le CO_2 plasmatique et la P.CO_2 . Ces drogues possèdent cependant l'inconvénient d'être très kaliuriques. Elles peuvent ainsi conduire à une acidose métabolique que l'organisme corrigera très difficilement, car il est limité dans un des moyens habituels de correction de cette acidose, l'élimination respiratoire de CO_2 .

Il nous paraît que dans ces cas, le 8109 CB, comme du reste les autres SPIROLACTONES, présente l'intérêt de ne pas créer d'hypokaliémie, de ne pas perturber l'équilibre acido-basique, mais de l'incliner simplement dans le sens d'une très légère tendance à l'acidose qui est bénéfique et sans danger.

Si ces avantages sont ceux de toutes les SPIROLACTONES, le 8109CB doit recueillir la première place en raison de la rapidité de son action, et de sa grande efficacité.

- B - LA CONDUITE DU TRAITEMENT NE PEUT ETRE SCHEMATISEE DE FACON TRES PRECISE.

- 1) *La posologie de 400 mg par 24 heures, mais souvent aussi celle de 200 mg, paraît suffisante, à condition que la drogue soit administrée par voie intra-veineuse.*
- 2) *La cure initiale peut être brève. Il est impossible de standardiser sa durée, mais il est certain que le traitement d'attaque doit être poursuivi jusqu'à assèchement complet des oedèmes.*
- 3) *Des cures d'entretien de 2 à 3 jours par semaine pourront ensuite être envisagées, mais ici le 8109 CB s'efface généralement derrière l'ALDACTONE, plus maniable.*

CONCLUSIONS

=====

Les conclusions qui peuvent être établies des 32 dossiers où les conditions d'observation et d'administration ont été particulièrement précises, sont les suivantes :

- I - Le 8109 CB, lorsqu'il est administré à dose suffisante, se montre efficace 9 fois sur 10 chez les cirrhotiques (21/22), proportions retrouvées chez les cardiaques (9/10), où cependant l'analyse des résultats est très aléatoire.
- II - Sa puissance est supérieure à celle des autres SPIROLACTONES couramment utilisées, le rapproche des diurétiques thiaziques classiques, mais demeure inférieure à celle des diurétiques récents (ACIDE ETHACRYNIQUE, FUROSEMIDE).
- III - Il est caractérisé par une action qui s'amorce dans les 24 premières heures de la cure, donc nettement plus précoce que celle de l'ALDACTONE.
- IV - A l'inverse de cette dernière, il ne possède pas d'effets prolongés, ce qui lui confère une plus grande maniabilité.

V - Il est bien toléré. En particulier, le renforcement de la diurèse hydro-sodée ne s'accompagne que d'un accroissement inconstant et très discret des éliminations potassiques.

Comme toutes les SPIROLACTONES, il ne détermine pas d'alcalose, et il associe peut-être, à ses effets diurétiques, une action favorable sur l'hyperexcitabilité myocardique.

VI - La nécessité de recourir à la voie I.V. impose certaines limites à son utilisation, mais autorise une technique d'administration rigoureuse.

Nos observations cliniques et biologiques nous conduisent à envisager la possibilité d'un emploi du 8109 CB d'emblée, et seul dans le traitement des décompensations cirrhotiques.

Le produit nous paraît par ailleurs avoir une place de choix dans le traitement :

- du cœur pulmonaire chronique
- des insuffisances cardiaques réfractaires avec hyperaldostéronisme
- des insuffisances cardiaques avec hypokaliémie
- des insuffisances cardiaques avec hyperexcitabilité myocardique.

Cependant, dans ces cas, son emploi est limité par des considérations d'urgence et de voie d'administration.

OBSERVATIONS

=====

OBSERVATION 1 A.

(Epreuve de diurèse provoquée par une injection unique de 200 mg de 8109 CB)

	Débit Urinaire /mn	Na + /mn	K+ /mn	Cl - /mn	Na/K	Clearance Créatinine
Témoin 8h			INSUFFISANT			
V1 8h30	0.06	0.18	1.23	0.15	INSUFFISANT	
V2 9 h			INSUFFISANT			
V3 10 h			INSUFFISANT			
V4 11 h			INSUFFISANT			
V5 12 h	0.10	0.21	0.72	0.14	INSUFFISANT	
V6 13 h			INSUFFISANT			

OBSERVATION 2 A.

(Epreuve de diurèse provoquée par une injection unique de 200 mg de 8109 CB)

	Débit Urinaire /mn	Na + /mn	K+ /mn	Cl - /mn	Na/K	Clearance Creatinine
Témoin 8h	0.75	0.11	0.013	0.071	8.46	151
V1 1/2h	2.83	0.46	0.063	0.31	7.45	471.6
V2 1 h	0.5	0.08	0.013	0.054	6.51	141
V3 2 h	1.16	0.10	0.024	0.090	8.57	166
V4 3 h	0.96	0.18	0.015	0.076	11.75	143
V5 4 h	0.66	0.13	0.010	0.051	13.73	117
V6 5 h	0.50	0.11	0.008	0.037	13.17	108
V7 6 h	0.60	0.12	0.013	0.044	8.69	175
V8 8 h	1.04	0.16	0.028	0.095	5.77	169
V9 10 h	2.08	0.33	0.035	0.29	9.41	192
V10 12 h	1.41	0.20	0.019	0.18	10.28	201
V11 24 h	1.45	0.19	0.014	0.18	13.6	151

OBSERVATION 3 A

(EPREUVE de Diurèse provoquée par une injection unique de 200 mg de 8109 CB)

	Débit Urinaire /mn	Na + /mn	K+ /mn	Cl - /mn	Na/K	Clearance Creatinine
Témoin 9h	0.81	0.004	0.01	0.004	0.26	77.51
V1 1 h	0.75	0.004	0.02	0.003	0.18	98.57
V2 2 h	0.86	0.006	0.01	0.004	0.30	110.57
V3 3 h	1.13	0.05	0.02	0.005	2.4	132.37
V4 4 h	1	0.04	0.01	0.005	2.4	145
V5 5 h	1.05	0.04	0.02	0.006	1.7	183.66
V6 7 h	1.90	0.06	0.02	0.009	2.3	190
V7 9 h	0.83	0.06	0.01	0.004	6	106.5
V8 11 h	1.87	0.05	0.02	0.009	2.1	187
V9 15 h	1.04	0.07	0.01	0.005	4.7	121.33
V10 23 h	1.19	0.09	0.009	0.005	9.7	88.4

OBSERVATION 4 A

(Epreuve de Diurèse provoquée par une injection unique de 200 mg de 8109 CB)

	Débit Urinaire /mn	Na + /mn	K+ /mn	Cl - /mn	Na/K	Clearance Creatinine
Témoin 8h	0.35	0.004	0.01	0.003	0.27	
V1 1/2h	0.43	0.005	0.02	0.003	0.25	
V2 1 h	0.29	0.002	0.009	0.002	0.28	
V3 2 h	0.21	0.002	0.008	0.002	0.34	
V4 3 h	0.32	0.006	0.01	0.004	0.40	
V5 4 h	0.41	0.01	0.02	0.005	0.60	
V6 5 h	0.29	0.002	0.009	0.002	0.38	

OBSERVATION 5 A

(Epreuve de diurèse provoquée par une injection unique de 200 mg de 8109 CB)

	Débit Urinaire /mn	Na + /mn	K+ /mn	Cl - /mn	Na/K	Clearance Creatinine
Témoin 8h	0.25	0.002	0.01	0.001	0.15	88.33
VI 1/2h	0.26	0.002	0.01	0.002	0.14	87.53
V2 2 h	0.41	0.003	0.02	0.004	0.20	136.66
V3 3 h	0.18	0.003	0.007	0.002	0.5	63
V4 4 h	0.26	0.01	0.009	0.003	1.2	86.66
V5 5 h	0.31	0.01	0.01	0.004	1.8	99.20
V6 6 h	0.16	0.01	0.005	0.002	2.1	50.66
V7 8 h	0.25	0.01	0.01	0.003	0.9	89.58
V8 10 h	0.33	0.01	0.01	0.003	1.2	123.75
V9 12 h	0.25	0.01	0.01	0.003	0.9	75
V10 16 h	0.41	0.01	0.003	0.006	3	126.41
V11 24 h	0.67	0.01	0.007	0.004	1.5	50.25

OBSERVATION 6 A

(Epreuve de diurèse provoquée par l'injection unique de 200 mg de 8109 CB)

	Débit Urinaire /mn	Na + /mn	K+ /mn	Cl - /mn	Na/K	Clearance Creatinine
Témoïn 9h	0.16	0.002	0.006	0.009	0.38	21.33
V1 1/2h	0.33	0.005	0.01	0.014	0.45	31.16
V2 1 h	0.40	0.007	0.015	0.025	0.46	46.66
V3 2 h	0.50	0.01	0.018	0.03	0.58	58.33
V4 3 h	0.75	0.02	0.018	0.011	1.5	66.66
V5 4 h	0.41	0.009	0.008	0.024	1	50.11
V6 5 h	0.41	0.032	0.017	0.032	1.8	59.22
V7 6 h	0.15	0.019	0.007	0.015	2.5	22
V8 8 h	0.37	0.034	0.013	0.028	2.6	47
V9 10 h	-	-	-	-	-	-
V10 13 h	1.50	0.055	0.002	0.072	2.4	67
V11 16 h	1.63	0.066	0.024	0.084	2.7	45
V12 24 h	2.18	0.113	0.028	0.122	4	85

OBSERVATION 7 A

(Epreuves de Diurèse provoquée par une injection unique de 200 mg de 8109 CB)

		Débit Urinaire /mn	Na + /mn	K+ /mn	Cl - /mn	Na/K	Clearance Creatinine
Témoin	8h	0.19	0.002	0.007	0.001	0.3	-
V1	1/2h	0.46	0.007	0.01	0.004	0.4	89.70
V2	1 h	0.19	0.002	0.008	0.001	0.3	47.50
V3	2 h	0.15	0.003	0.006	0.001	0.4	30
V4	3 h	0.25	0.007	0.008	0.002	0.7	41.25
V5	4 h	0.27	0.01	-	0.002	-	54
V6	5 h	0.24	0.02	0.01	0.003	1.2	64
V7	6 h	0.38	0.02	0.02	0.003	1	86.55
V8	8 h	0.37	0.01	0.01	0.003	1	71
V9	10 h	0.41	0.01	0.01	0.003	0.7	94
V10	12 h	0.37	0.009	0.01	0.002	0.6	84
V11	16 h	0.04	0.0004	0.0002	0.0002	2	6
V12	24 h	0.001	-	-	-	-	-

OBSERVATION 8 A

(Epreuves de Diurèse provoquée par une injection unique de 200 mg de 8109 CB)

	Débit Urinaire /mn	Na + /mn	K+ /mn	Cl - /mn	Na/K	Clearance Creatinine
Témoin 8h	1.16	0.14	0.06	0.14	2.20	72
V1 1/2h	1.30	0.16	0.07	0.15	2.16	89.37
V2 1 h	1.30	0.14	0.08	0.14	1.61	89.37
V3 2 h	1.45	0.17	0.06	0.14	2.55	87
V4 3 h	0.61	0.06	0.03	0.03	1.85	68.62
V5 4 h	0.62	0.04	0.01	0.02	2.29	77.5
V6 5 h	0.75	0.06	0.02	0.04	2.75	106.87
V7 6 h	0.83	0.08	0.02	0.06	3.69	111.01
V8 8 h	2.33	0.14	0.04	0.07	3.33	86.51
V9 10 h	2.08	0.17	0.02	0.09	7	104.55
V10 12 h	4.65	0.16	0.02	0.11	5.83	129.16
V11 16 h	0.64	0.07	0.01	0.07	4.86	17.77
V12 24 h	2.81	0.37	0.12	0.39	3.14	20

A V E R T I S S E M E N T

=====

Dans les observations qui vont suivre, les tableaux sont divisés en 10 colonnes, numérotées de 1 à 10, et qui renferment l'évolution :

- de la diurèse des 24 h.	:	colonne	1
- de la natriurie des 24 h	:	"	2
- de la kaliurie des 24 h.	:	"	3
- de la Chlorurie des 24 h.	:	"	4
- de la Natrémie	:	"	5
- de la Kaliémie	:	"	6
- de l'urée sanguine	:	"	7
- de la Réserve alcaline	:	"	8
- des Protides totaux	:	"	9
- de l'Hématocrite	:	"	10

Obs. n° 2 FOU... Albert - 57 ans (Succès)

Cirrhose ethylique décompensée, hospitalisée pour hématomène importante, avec moelena, succédant à des crises douloureuses bilatérales.

Cliniquement, présence d'une volumineuse ascite, et d'oedèmes des membres inférieurs.

Radiologiquement, nombreuses varices oesophagiennes.

A signaler, l'existence d'un diabète ancien, traité par insuline NOVO mixte.

Evolution sous traitement

Le traitement diurétique est administré à la dose de 400 mg IV. entraînant une amorce de la diurèse hydrosodée dès la 24^e heure. Au 3^e jour de traitement, on passe à 8 comprimés par jour pendant 10 jours.

L'évolution clinique sous traitement est très satisfaisante, l'assèchement complet étant obtenu sans incident.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Trait. 1	1.1	8.8	33	48	137	3.7	0.21	24	15.6	37 %
2	1.1	64	58	17						
3	2.1				137	3.7	0.21	23	14.6	34 %
4	2.1	84	24	100						
5	2	170	36	168						
6	2.5	230	42	250						
7	2.2	183	40	211	140	4	0.26	25	16.05	36 %
8	2	184	40	192						
9	2.6	303.6	44	312						
10	2.8				142	4	0.36	26.5	16.3	36 %
11	1.7									
12	2	192	44	184						
13	1.5	108	27	120						
14	2				137	4	0.22	26	15	39 %

3ème séjour dans le service d'une cirrhose ethylique décompensée, avec hémorragie digestive. Malade suivie à domicile et traitée par divers diurétiques.

Ictère chronique durant depuis un an.

Cliniquement, abdomen très augmenté de volume, avec circulation collatérale. Ascite importante, et oedèmes des membres inférieurs.

Gingivorragies fréquentes.

Evolution sous traitement

Après une brève période d'observation, le traitement est entrepris à la dose de 400 mg IV. quotidiens.

Un diurèse aqueuse est amorcée dès le 2ème jour de traitement, mais sans diurèse sodée concomitante, et sans amélioration clinique, chez cette malade dont l'état hépatique nécessite par ailleurs des perfusions de sérum glucosé (1,5l/j), associées à la ROCMALINE et au sirop de potassium.

Le traitement est interrompu après 14 jours de traitement, puis repris au bout de 6 jours d'interruption, sans qu'aucune amélioration n'apparaisse. Au contraire pendant l'interruption de traitement, une chute de la natremie est notée, accompagnée d'une baisse de la natriurèse, d'une élévation nette de la kaliémie et de l'azotémie. C'est dans ce tableau que la thérapeutique est reprise, et malgré une amorce d'amélioration, la malade décède au 4ème jour de la seconde cure.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0,51 1	- 5 - 5	28.5 20	5.5 7	131	3.6	0.20	21	17	41 %
Trait.1	0.7	- 5	14	4.5	129	4.1		20	17.25	40 %
2	1.8	- 5	14.5	9						
3	1.9	- 5	20.3	17.4	129	4.1	0.20	20	16.05	40 %
4	2.1	25	19	12.9						
5	2.5									
6	3	- 5	54	- 5						
7	2.25	- 5	32.5	- 5						
8					138	4.8	0.39	22.5	16.55	41 %
9	1.5	13.5	36	- 5						
10	2.5	- 5	37.5	- 5						
11	1.5	15	18	7.5						
12	1.8	9	16.2	9	135	3.8	0.39	23	17.25	42 %
13	1.4	28	26.5	10						
14	2.1	29	59	10.5						
Après	1.5	15	34.5	7.5	129	4.5	0.27	22.5	17.75	42 %
	2.4	12	48	- 5						
	1.6	9.5	24	- 5						
	1.1	- 5	24.2	6.6	126	4.2	0.29	24	17	39 %
	2.2	- 5	46	13						
	1.75	17.5	84	17.5						
	1.15	9.2	25.3	9.2						
Trait.1	0.75	- 5	26	6.5	120	5.8	0.65	23.5	17.20	40 %
2	0.4	- 5	11	- 5	122	5.1	0.70	27.5	16.3	37 %
3	1.5	- 5	42	9						

OBS. n° 4. B. MEN... Marcelle, 45 ans (Succès)

Cirrhose ethylique décompensée pour la 4ème fois, traitée à plusieurs reprises à domicile, et hospitalisée 1 fois dans le service.

Existence par ailleurs d'une polynévrite de même origine.

Entre dans le service en coma hépatique avec moeléna léger.

L'examen retrouve : - ascite importante

- hépatomégalie

- oedèmes des membres inférieurs.

Evolution sous traitement :

Regression du coma sous ROCMALINE & ORNICETYL, en 4 jours. La malade est mise alors au repos et régime sans sel. Le 8109 CB est ensuite entrepris à la dose de 400 mg I.V. : l'amélioration clinique est très rapide, la diurèse se déclenchant dès le 2ème jour de la cure. Après 10 jours de traitement d'attaque, on passe à 8 comprimés par jour de 8109 CB, pendant 7 jours : ascite et oedèmes ayant alors complètement disparu, la malade sort.

Rechute après 15 jours.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0.6 1.1 1.1.	2.4 8.8 2.4	21.5 38.5 40	19.2 22 24	135 136	3.6 3.1	0.25 0.18	24.5 24.5	17.75 17	29 % 28 %
Trait. 1	0.6	2.4	23.4	9.6						
2	1.9	83.6	34.2	45.6	136	3.6	0.15	24	17.25	29 %
3	2.25									
4	2.75	110	74.2	88						
5	2.5	40	45	20						
6	2.8				135	3.9	0.29	24.5	16.55	29 %
10	2.5	154	49.6	70						
15	2.2				136	3.9	0.17	21	19.19	22 %
Arrêt	2.1	5	21	21						
Relai 5	25	63	38.2	63.9	137	3.8	0.18	20.5	18.75	29 %
15	2.5	40	20.2	142	138	4.3	0.20	24.5	17.50	37 %
25	3.3	95.7	36.3	108.9	135	5		20.5	18.20	32 %
Arrêt	1.4	37.8	26.6	43.4	136	4.1	0.33	19.5	17.90	33 %

Obs. n° 5 B. BAU... (Succès)

Cirrhose ethylique décompensée, présentant à son entrée :

- volumineuse ascite
- importante circulation collatérale
- oedèmes des membres inférieurs.

Evolution sous traitement

Le 8109 CB est administré d'emblée, à la dose de 400 mg I.V. pendant 16 jours.

La diurèse s'amorce dès le 2ème jour, et après une flèche initiale, tend à baisser en fin de traitement. La régression du syndrome de retention est cependant complète.

Pas de rechute après traitement.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Trait 3	1.3	192.4	31.2	145.6	139	4		21	15.60	36 %
4	1.1	123.2	20.9	101.2	-	-				
5	1.4	105.4	20.3	105.4	138	4.2	0.27	20	15.80	39 %
6	1.1	92	12	52						
8	0.75	38.2	5.25	41.2	136	4.4	0.30	19.5	17.5	39 %
11	1.1	64.9	12.1	63.8	134	4.2	0.25	20	19.9	37 %
15	1.8	54	18	55.5	131	4.1	0.25	20	20.4	41 %
Arret	1.75	50	20	54	132	4.7	0.34	18.5	19	41 %
	2.2	37.4	17.6	41.8						
	1.8	21.6	16.2	30.5						

Obs. n° 6 B. PES... Joseph - 60 ans (Succès ?)

Cirrhose ethylique sans ascite ni oedèmes des membres inférieurs, mais avec gros foie dur et circulation collatérale.

Le syndrome de rétention hydro-sodée fait son apparition pendant la période d'observation.

Evolution sous traitement :

Déclenchement d'une très bonne diurèse dès avant le début du traitement, avec des éliminations supérieures à 2l. Dans ces conditions la cure par le 8109 CB est entreprise à la dose de 200 mg I.V. par jour, pendant 12 jours.

L'amélioration de l'état général est très rapide, ainsi que la disparition du syndrome oedémato-ascitique.

Mais, à l'arrêt de la thérapeutique, réapparition du syndrome de rétention.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	2 1.	212	50	232	143	4.3	0 36	25.5	16.8	44 %
	2.8	265	51.3	285						
	2.1	243	50.5	252	138	4.4	0.31	27	15.30	40 %
Trait. 1	2.1	199.5	36	186						
2	4.1	385	74	385	135	4	0.36	26	19.45	45 %
3	2.9	232	49	240						
4	2.2	246	55	229						
5	1.25	111	35	150	138	4.3	0.41	25	20	42 %
9	2.3	216	57.5	230	139	5	0.43	21	16.5	38 %
Fin	2.	200	56	224						
Arrêt	1.9	305	51	213	137	4.5	0.41	23.5	18	42 %

Ethylique ancien, hospitalisé pour une nouvelle décompensation.
A l'entrée, malade en très mauvais état, avec subictère, ascite importante nécessitant une ponction d'ascite d'emblée.
Présence également d'un léger oedème des parties déclives.

Evolution sous traitement :

Dès le lendemain de l'entrée, importante hématurie, due sans doute à une prise de corticoïdes prolongée chez un malade ayant un passé ulcéreux. Après traitement de l'hémorragie et repos de 10 jours, la cure par le 8109 CB est entreprise à la dose de 200 mg I.V., sans aucun résultat. Les doses sont alors augmentées, et 400 mg sont administrés par voie I.V., entraînant une diminution lente mais importante de l'ascite, avec amélioration très nette de l'état général. Par ailleurs, une gynécostomie est notée (récente ou ignorée ?). L'assèchement complet est obtenu en 1 mois, et la thérapeutique est interrompue.

L'état général se maintient 15 jours, mais devant la chute de la diurèse hydro-sodée, et la reprise de l'ascite et des oedèmes, le traitement est repris, toujours à la dose de 400 mg I.V. L'amélioration est immédiate, et l'évolution est favorable, quant survient une hémorragie digestive qui emporte le malade, alors que le traitement est interrompu depuis plus de 48 heures.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Trait. 1	0,4									
2	0,6									
3	0,7									
400 4	0,9	31,5	18	- 5	134	3,5	0,86	28	15,60	31 %
5	1,8	75,5	27	- 5						
6	2,4	100	29	14,4	133	4,5	0,78	26,5	15,80	34 %
9	1,5	115,2	25,6	11,2	137	5	0,72	21,5	16,05	37 %
13	2,45	181	49	84	136	5,5	0,70	20	15,30	37 %
17	1,9	150	41,8	93	134	5,4	0,72	22	17,50	42 %
23	1,6	118,4	32	60,8	141	5,3	0,82	24,5	17,7	45 %
27	1,75	120	33	68	130	4,5	0,80	21	18,5	43 %
33	1,1	29,7	36,3	43						
Arrêt	1,1	7,7	45,4	16,5						
Avant	1,3	5	34	12	134	4,5	0,68	20	17	36 %
Trait. 1	1,2	- 5	28	10,8						
2	1,3	22,8	28,8	28,8						
3	1,	38	19	36						
6	1,4	98	33,5	82,5	137	4,9	0,78	20	16,30	37 %
9	1,1	68	36,3	60,5						
Arrêt	0,4	8,4	28,8	12,8	139	5,8	0,95	14	16,80	34 %
D C D	0,6	- 5	41	20,8						

Obs. n° 8 B. LEH... Gabrielle, 48 ans - (Succès)

Première hospitalisation dans le service pour cirrhose ethylique décompensée.

Présence d'une ascite importante, et de volumineux oedèmes des membres inférieurs.

A l'examen clinique : circulation collatérale, hépatomégalie dépassant le grill costal de 10 cms.

La radiographie montre l'existence d'un petit épanchement pleural

Evolution sous traitement :

Après une période d'observation de 8 jours, le 8109 CB est administré, à la dose de 400 mg I.V. pendant 12 jours.

La diurèse s'amorce après 48 heures de cure, tandis que la ponction pleurale ramène un liquide clair, de même formule que l'ascite.

Amélioration très rapide de l'état général, avec diminution du poids, du périmètre abdominal et des oedèmes.

Mais la malade sort volontairement avant assèchement complet. Elle sera hospitalisée, à nouveau 14 jours plus tard, mais décèdera alors très rapidement, en état de grande insuffisance hépatique.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0.5	20	22	27	138	4.1	0.16	18	15.80	36 %
Trait.1	0.65	42	22	44	146	4.6	0.17	18	14.60	34 %
2	0.75	55	19.5	31.5						
3	1.2	44.5	20.5	42.5	149	4.8	0.23	17.5	16.30	37 %
4	0.8	56.8	12.8	56.8						
7	1.25	75	16	75	143	4.8	0.12	20	16.30	34 %
9	1.55	84	13.5	77	138	4.5	0.12	16	15.60	
12	1.4	72.8	21	72.8						

Obs. n° 9 B. CHO... Renée - 46 ans (Succès)

Ethylique connue du service où elle a été hospitalisée à plusieurs reprises pour divers épisodes de décompensation.

Elle présente à son entrée une très volumineuse ascite, avec oedèmes modérés des membres inférieurs, pituite matinale.

Evolution sous traitement :

Après une période de repos de 5 jours, le traitement diurétique est entrepris, à la dose de 400 mg I.V.

La diurèse hydro-sodée se déclenche dès le 1er jour, et reste élevée durant le 8 jours de la cure.

Disparition rapide et complète de l'ascite et des oedèmes.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	1.2	- 10	19.5	13						
	1.2	6	17	12						
Trait.1	1.2	17.8	24	18						
2	1.75	68.2	15.7	59.5	135	4	0.18	17.5	16.3	34 %
3	2.3	230	25.3	181.7						
4	3.2	358	41.6	345						
5	3.8	294	53	294	138	4.6	0.23	21.5	19.45	38 %
6	2.7	243	51	237						
7	1.9	104.5	28.5	95						
8	1.2	78	22.5	66						
Arrêt	1.3	56	26	66	139	4.5	0.22	21.5	19.45	38 %
	1.2	10.8	43.2	30	140	4.4	0.32	20.5	18	38 %

Cirrhose éthylique décompensée, avec ascite modérée, et oedèmes des membres inférieurs.

Evolution sous traitement :

Apparition d'une très bonne diurèse hydro-sodée dans la période de repos, maintenue par l'administration de 200 mg I.V. de 8109 CB.

Assèchement complet en 11 jours.

Obs. n° 11 B. LE GOR... Suzanne, 57 ans. (Succès)

Hospitalisée en chirurgie pour prolapsus génital, la malade nous est adressée pour décompensation d'une cirrhose éthylique avec ascite importante, oedèmes des membres inférieurs et de l'abdomen.

Evolution sous traitement :

La cure par le 8109 CB est entreprise après 13 jours d'hospitalisation, à la dose de 400 mg I.V. La diurèse se déclenche dès la 24ème heure et poursuit son ascension pendant les 7 premiers jours de traitement, dépassant 3 l, alors que le poids passe de 72 à 53 kgs. Le traitement dure 20 jours, le poids atteint alors 46 kgs, l'état général est satisfaisant, mais, dès l'arrêt de la cure, le syndrome de rétention se reconstitue.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0.5	13.5	13	3.5	139	3.5	0.20	19.5	13.85	30 %
	1.3	36.4	23.4	24.7	137	3.5	0.12	14.5	14.1	27 %
	0.4	11.6	31.6	18.4	133	3.7	0.13	21.5	13.85	
Trait.1	1.2	- 5	20.4	19.2						
2	1.5	48	16.5	33						
3	2 1.	104	20	72						
4	0.9	56	13.5	49.5						
5	2 1.	180	24	144						
6	1.8	194	19.8	172	138	4	0.10	20	15.60	30 %
9	1.75	154	27	118	140	4	0.12	22.5	16.50	31 %
13	2.5	247	33	224	144	4	0.12	20.5	17.50	31 %
17	2 1.	162	40	146	140	4.2	0.20			
20	1.25	83.7	30	80						
Arrêt	1.6	78.4	32	81.6						
	1.5	19.5	37.5	28.5						

Obs. n° 12 B. BOUR... Blanche - 56 ans - (Succès)

Première décompensation d'une cirrhose éthylique avec ascite, évoluant depuis près de 6 mois, accompagnée d'une anémie hyperchrome macrocytaire.

Evolution sous traitement :

Période d'observation de 12 jours.

La cure diurétique est entreprise à la dose de 400 mg I.V.

Amélioration clinique rapide marquée par la perte de 3 kgs en 3 jours, cependant que l'anémie, d'origine carentielle se répare lentement.

Assèchement complet en 17 jours, mais reprise du syndrome de rétention dès l'arrêt du traitement. Passage à l'ALDACTONE.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	1.5 0.7 1.7	7.5 - 5 20.5	31.5 11.2 30.5	25.5 8.4 32.5	136	4.3	0.17	21	16.05	30 %
Trait.1	1.25	- 5	8.75	6.25						
2	1.4	11	17	17						
3	1.9	106.5	32	85.5	138	5.1	0.16	20	16.55	27 %
P.A. 4	1 1.	18	- 5	10						
5	1.76	38	20.9	26.5						
7	2.2	59.5	28.5	50.5	141	4.2	0.14	21	16.55	31 %
14	2.2	26.5	17.5	35	136	4.7		21.5	15.35	29 %
17	1.55	12.4	10.8	21.7						
Arrêt	1.5	30	15	31.5	140	4.8	0.25	17	15.80	31 %
	1.95	17.5	23	27.3						
	2 1.	- 5	24	16	138	4.4	0.23	22	15.80	29 %

Ethylisme ancien, non avoué, mais marqué par de très nombreux épisodes de décompensation.

Entre dans le service en hémorragie digestive (hématémèse), coma hépatique, avec subictère et foetor hépatique, ascite oedèmes des membres inférieurs.

Evolution sous traitement

Le coma hépatique, traité par ORNICETYL, régresse bien sous traitement : reprise de la conscience, atténuation du subictère. La malade est laissée au repos pendant près d'un mois.

Dès que la cure par le 8109 CB est entreprise, à la dose de 400 mg I.V. par jour, la diurèse, très basse, dépasse 1l. en 48 heures, avec élimination sodée concomitante.

Amélioration clinique très rapide, perte de poids de 4 kgs en 6 jours. Arrêt du traitement après II jours, l'assèchement étant presque complet.

Mais la malade reprend 2 kgs en 5 jours, tandis que se reconstitue le syndrome de rétention.

Reprise du 8109 CB aux mêmes doses, et assèchement complet en 17 jours, l'amélioration se maintient après la cure.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant		0.5 0.5	- 5 3	11.5 11.5	13.5 17	131	4	0.35	21	16.30	26 %
Trait.											
200	1	0.6	- 5	11.5	17						
400	2	0.95	20	19	45.5						
	3	1.75	43.7	19.2	63.5	128	3.7				
	4	1.3	63.7	20.8	83.5						
	5	1.8	106	30.5	144						
	6	1.95	167	41	199	136	4.6	0.32	23	16.30	26 %
	9	2.8	232	53	257	135	4.6	0.32	23	18	28 %
	11	2.75	285	63	247						
Arrêt(1)		1.6	173	24	198	138	4.3	0.30	24	16.80	26 %
(3)		1.7	20.4	51	57.8						
(5)		1.4	- 5	36	25						
Reprise											
1	1 1.	23	23	27							
2	1.2	48	30	43	126	4.5	0.30	23	18.10	30 %	
3	1.9	76	36.1	74.1							
4	2.45	78.4	36.7	63.7							
5	2.8	106	48.8	101.2	129	4.5	0.22	24	18	27 %	
10	2.8	201	44.8	215							
17	2.6	155	46.8	161							

Ethylique ancien, hospitalisé dans le service pour un 2^e épisode de décompensation cirrhotique.

On note l'existence d'une ascite importante avec oedème des membres inférieurs remontant haut, et infiltrant tout le scrotum.

Evolution sous traitement.

Après une période de repos de 6 jours, le malade est mis au 8109 CB à la dose de 200 puis 400 mg. aucune amélioration clinique ne se manifeste, et la thérapeutique est interrompue et remplacée par une association CORTAN-CYL (30 mg/j) - EDECRINE (3cp/j, 3 jours par semaine).

La diurèse s'amorce alors, mais avec une fuite potassique très importante nécessitant l'adjonction de K.

Dans ce cas, l'échec du 8109 CB est très vraisemblablement dû à la prescription de doses insuffisantes.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0,35	7,8	61,5	19,6	127	4,3	0,18	24,5	15,35	40 %
Trait. 2	0,9	3,75	18	8,4	132	4,6	0,23	23,5	15,80	42 %
11	0,4	4,3	30,4	12,5	129	4,9	0,19	22,5	16,55	46 %
Cort. 15	1 l.	3,6	27	50,5	130	4,6	0,18	27	18,2	46 %
20	1,75	7,5	21	27,5	134	4,3	0,24	22,5	16,05	47 %
Arret										
(A.E.)	2,5	230	87,5	110	130	3,2	0,27	27,5	16,5	48 %

Obs. 15 B. NOU ... René; 60 ans (ECHEC ?)

Cirrhose éthylique décompensée, dont la première manifestation remonte à 6 mois, ayant nécessité hospitalisation et ponctions (une hémorragie digestive s'était alors manifestée).

Actuellement, nouvelle hémorragie digestive (hématémèse et méléna), ascite, oedèmes des membres inférieurs, oligurie. Ponction d'ascite immédiate (2 l).

Evolution sous traitement

Période d'observation de 8 jours.

Le 8109 CB est administré à la dose de 200 mg I.M. sans autre résultat qu'une augmentation de la diurèse aqueuse, mais le malade fait une nouvelle hémorragie digestive, qui lui est fatale.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0.6	4	9.5	5	135	2.2	0.69	30	12.90	44 %
	1.25	30	51.95	17.5						
Trait.1	0.65	7.8	38.25	5.85	128	2.5	0.58	33	12.50	42 %
	0.5	6	37.5	5.5						
	2	0.5	16	26	7					
	3	0.5	13	26	5					
	4	0.4	13.6	19.2	3.6	132	3.1	0.58	30.5	12.15
	5	2.1								42 %
6	2 l.	36	120	46						

Obs. n° 16 B. VIN. ... René 51 ans (SUCCES)

Sujet très intempérant, qui se plaint depuis un an de "gros ventre".
Aucune précision sur d'éventuels traitements avant l'hospitalisation.

L'examen retrouve :

- un subictère conjonctival.
- une ascite et des oedèmes des membres inférieurs.

Evolution sous traitement

Après 4 jours de repos, la thérapeutique est instituée à la dose de 400 mg I.V.

En fait, la diurèse hydro-sodée est bonne avant traitement, mais marque un net accroissement dès l'instauration de celui-ci.

Les signes de décompensation s'amendent très rapidement l'assèchement étant obtenu en 11 jours.

Après traitement, la diurèse aqueuse se maintient, la diurèse sodée baisse légèrement.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	1.6 0.7 1.1	224	67	205	144	4.6	0.20	24	18.5	40 %
TRait. 1	0.9	111	40.5	132						
2	1.2	158	27	168						
3	1.6	243.2	33.6	249.6						
4	1.9	220.4	39.9	243.2						
5	1.6	156.8	33.6	160	141	4.1	0.16	24	18	41 %
8	2.2	176	39.5	246.5	137	4.2	0.15	22	19	43 %
10	1.6	125	30.5	144						
11	2.1	145	52.5	165						
Arrêt	1.6 2.1 2.7	182.1 188 237	43.2 42 67.5	192 216 243	141	4.8	0.18	25.5	18.5	39 %

Obs. 17 B. GOH Georges , 53 ans (SUCCES ?)

Ethylique ancien, ayant fait plusieurs épisodes de décompensation.
Entre dans le service avec hématurie et œdème, oligurie, ascite.

Evolution sous traitement

L'hématurie digestive nécessite le transfert en chirurgie pour pose d'une sonde de BLACKMOORE.

Pendant la période d'observation qui suit, le repos et le régime sans sel amènent une reprise des éliminations hydrosodées.

Le traitement diurétique est cependant entrepris à la dose de 8 cp/j.

La diurèse ne varie guère et reste excellente, les signes de décompensation disparaissant en 16 jours.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	3 l.	384	36	432	126	4.9	0.22	20	18.45	47 %
Trait: 1	2.5	390	44	429						
2	2.75									
3	2.75	300	61	341						
4	1.25	122	26	30	137	4.9	0.30	22	19	44 %
5	3 l.	312	57	324						
7	1.5	210	45	216	142	5.2	0.32	24.5	21	46 %
11	2.7	183	73	234	141	5.1	0.24	25.5	18	45 %
14	2.15	204.4	47	223	139	4.6	0.31	22.5	19.5	48 %
16	2.5	270	65	330						

Ethylique ancien, hospitalisé à la suite d'un accident sur la voie publique.

L'examen montre l'existence d'une ascite avec circulation collatérale, subictère et oligurie.

Evolution sous traitement

Période d'observation de 11 jours (ponction d'ascite dans cet intervalle).

Le 8109 CB est ensuite prescrit à la dose de 400 mg I.V. Sous traitement, la diurèse s'élève très peu, mais l'amélioration clinique est manifeste, permettant l'arrêt du traitement après 16 jours.

L'état général demeure bon après l'arrêt du diurétique.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0.5				136	3.3	0.14	24	14.35	34 %
	0.1									
Trait.1	0.25	28	9	28	134	3.8	0.14	21.5	15.35	33 %
2	0.5	28	16.5	38.5						
3	0.5	20	21	23						
4	0.35				132	4.3	0.25	21	15.35	31 %
5	0.5				132	4.5	0.25	22	15.10	32 %
9	1.75	15.4	29.75	133						
12	0.7	70	28	86.8	128	4.9	0.24	22	16.30	
15	0.95	76	26.6	72.6	132	4.8	0.29	21	17.25	36 %
Arrêt	0.5	40	19	45						
	1 1.	38	33	59						

Obs. 19 B. LEN. ... Lucie, 44 ans (ECHEC ?)

Cirrhose éthylique brutalement décompensée chez une femme déjà ménopausée depuis 13 ans, consommant environ 3 l de bière par jour.

A l'examen, abdomen très augmenté de volume, circulation collatérale, hernie de la ligne blanche, ascite.

Evolution sous traitement.

La cure de 8109 CB est entreprise après 8 jours de repos, à la dose de 400 mg I.V. par jour.

Une légère diurèse hydro-sodée s'amorce en 48 heures, mais n'est suivie d'aucune amélioration clinique.

La malade est alors passée à l'EDECINE, permettant le déclenchement de la diurèse au prix de très importantes perturbations hydro-électrolytiques qui entraînent le décès.

Il est très vraisemblable que l'échec du 8109 CB tient ici à une posologie trop faible associée à une administration brève.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Trait.1	0.6									
2	0.8									
3	1.2	- 5	22	8.4						
4	1.2	9.8	22	8.4	136	3.5	0.18	23	15.60	30 %
5	0.25									
7	0.9	12.6	9	9	131	3.6	0.16	21	14.60	
10	0.5				127	3.6	0.16	20.5	14.10	30 %

Obs. 20 20' B. TES. ... Paul, 61 ans (SUCCES)

Première décompensation d'une cirrhose éthylique avec subictère, ascite et importants œdèmes des membres inférieurs remontant au scrotum. Ponction d'ascite immédiate de 2 l.

Evolution sous traitement

L'ictère devient franc, avec fébricule, tremblements. L'augmentation de l'ascite et des œdèmes ainsi que l'apparition d'une fistule au point de ponction font tenter un traitement corticoïde qui n'est suivi d'aucun résultat.

L'administration d'EDECINE entraîne une diurèse spectaculaire, soulageant nettement le malade, mais la kaliémie s'effondre et le traitement est interrompu.

Sous poursuite des corticoïdes, la diurèse reste bonne, mais la fuite potassique persiste, la natrémie demeurant très basse.

Après 22 jours d'hospitalisation, l'administration de 8109 CB est décidée à la dose de 400 mg I.V. La reprise des éliminations hydro-sodées est immédiate, mais la persistance d'une lame d'ascite nécessite quelques ponctions.

L'assèchement complet est obtenu en 10 jours, mais dès l'interruption du diurétique, le syndrome de rétention reprend, nécessitant une nouvelle cure qui amène l'assèchement complet.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	1.4 1.9	18 72	50.5 80	26.5 44	136	4.3	0.21	23	17.5	47 %
Trait.1	3.25	156	101	169	138	4.2		20.5		
2	3 1.	192	75	216	136	4.3	0.21	22	17.5	45 %
3	2.8	143	84	154	135	4.7	0.24	19.5	17	44 %
4	3.4	184	78	205						
5	3.2	166.5	86.5	169.5	130	4.6	0.27	20.5		
9	3.1	121	93	155	132	4.4	0.32	19	19.5	48 %
10	2.4	120	98.5	134.5						
Arrêt	2.5 2.2 2.5 2 1.	90 44 - 5 - 5	85 117 87.5 64	102.5 64 35 26	130 129 137	5.2 4.6 3.7	0.36 0.33 0.20	21 20 18.5	21.5 19 18	48 % 43 %
Trait.1	1.4	39	80	54	136	3.9	0.16	21	17.5	43 %
2	1.15	35.5	63	43.5						
3	2.2	46.2	55	63						
4	2.2	81.5	61.5	101	133	4.1	0.12	19 5	14.6	39 %
5	2.2	95	46	100						
10	2 1.	82	40	84						
20	1.9				132	4	0.20	22	17.5	44 %
24	1.9				132	4.1	0.19	21.5		
Arrêt	1.6	- 5	34	12						

Obs. 21 B. LAZ. ... André, 41 ans (SUCCES)

Entre dans le service pour ascite et oligurie. Avoue 2 l. de vin par jour.

Evolution sous traitement

Après une période d'observation de 8 jours, le 8109 CB est administré à la dose de 400 mg I.V. par jour.

Aucune amélioration ne se manifeste, la diurèse ne se déclenchant pas. La posologie est modifiée au 6ème jour de la cure et portée à 600 mg.

L'élimination hydro-sodée s'amorce immédiatement.

Les signes de décompensation s'amendent très rapidement, et l'assèchement complet est obtenu en 26 jours de traitement.

A l'arrêt du 8109 CB, la diurèse hydrique demeure excellente, mais la natriurie baisse très nettement, bien que le syndrome de rétention ne se reconstitue pas.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	1.7 0.6	6.5 9.5	24 33	9 17	136	3.8	0.11	23.5	14.2	32 %
Trait.1	1.2	- 5	25	10.8						
(400 2	1 1.									
mg) 3	0.75	17	34	14						
4	1.2	39.5	31	30						
5	0.4	10.5	15	20	133	4.1	0.14	21	15.5	32 %
(600) 6	1.3	79.5	22	61						
7	1.85	83	21.5	79						
8	1.9	114	26	101	135	4.5	0.08	21.5	16	32 %
13	2.2	132	24	108	132	4.2	0.10	20	17	35 %
16	1 1.	52	12	46	133	3.9	0.10	20.5	18	34 %
20	1.5	81	28.5	70.5	134	4.1	0.13	20.5	19	36 %
23	2 1.	74	34	70	134	4	0.16	19.5	17.75	37 %
26	1.8	36	36	30.5	125	4.5	0.18	18.5	19	42 %
Arrêt	1.4 1.7	10 - 5	43.5 32.5	22.5 8						

Obs. 22 22' B. SA. ... Félicien, 58 ans (SUCCES)

Ethylique avoué, entrant dans le service en décompensation cirrhotique.

Ascite, oedèmes des membres inférieurs, ictère conjonctival.

Evolution sous traitement

Le malade reçoit d'abord une cure d'EDECINE qu'une hyponatrémie fait interrompre malgré les résultats obtenus.

La présence de l'hyponatrémie avec diurèse aqueuse importante chez un malade potomane, fait entreprendre un traitement de 8109 CB (400 mg I.V.) associé à une restriction hydrique.

L'amélioration clinique est immédiate mais incomplète, et l'hyponatrémie se maintient. On arrête le 8109 CB.

Après plusieurs ponctions d'ascite, le malade devient oligurique, et le syndrome de rétention s'aggrave.

Reprise du 8109 CB et régression complète de l'ascite, malgré la persistance de l'ictère.

Ultérieurement, nouvelle réapparition de l'ascite, et nouveau traitement par le 8109 CB. Assèchement complet.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	1,1 1 1.	5,5 ~ 5	44 19	5,5 - 5	114	3,7	0,47	25,5	18,5	35 %
Trait.1	1 1.	- 5	25	- 5	118	4,3	0,40	27	16,4	36 %
2	1,2	14,5	38,5	- 5	117	4,3	0,46	25,5	18	34 %
3	0,9	12,5	31,5	- 5	117	4	0,40	25	18	39 %
4	0,9	17	40,5	- 5	117	4,2	0,51	23	18	35 %
5	0,9	15	39,5	- 5	120	4,4	0,55	25	19	36 %
10	0,65	11	17,5	- 5	128	4,4	0,47	23,5	19	34 %
14	0,7	15,5	29	- 5	126	4,6	0,42	19,5	20	37 %
18	0,6	10	27	- 5	126	4,7	0,34	18,5	21	33 %
Arrêt	0,7 0,5 0,2	6,5 - 5 - 5	39 34 15	9 19 14	129 129 124	4,5 4,8 4,3	0,34 0,26 0,19	18 16,5	20 19,4	31 % 35 %
Trait.1	0,5									
2	0,4									
3	0,5									
4	0,6	3,5	34,5	20	124	4,4	0,16	20	18	32 %
Arrêt	0,25 0,8	- 5 - 5	14 39	9 28	127 134	4,4 4,2	0,16 0,25	19 23	17,7	31 %
Reprise1	0,8	- 5	32	25	132	4,1	0,24	19,5	18	33 %
2	0,6									
3	1,4									
4	0,9									
5	0,9	55	29	65						
11	0,8	79	34	94	131	4,3	0,28	20,5	20,8	32 %
Arrêt	1,3	- 5	49,4	46,7	134	4,1	0,24	20,5	20,4	36 %

Obs. 23 B. JOU... Aline, 69 ans (SUCCES)

2ème décompensation d'une cirrhose éthylique, avec ascite et dyspnée quasi-permanente.

Evolution sous traitement

Après une période d'observation de 5 jours, le traitement par le 8109 CB est entrepris à la dose de 400 mg I.V.

La diurèse hydro-sodée se déclenche le 2ème jour, et, les signes de décompensation régressant très rapidement, le traitement est interrompu au bout de 10 jours.

La reprise du syndrome de rétention conduit à prescrire une nouvelle cure de 8109 CB aux mêmes doses : assèchement complet.

Il est à noter que l'urée sanguine s'élève très régulièrement sous 8109 CB tandis qu'une clearance à la créatinine faite en début de cure montre une filtration glomérulaire très abaissée.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	1 1. 1.5	10 11	28 7.5	19 4.5	141	3.4	0.22	23.5	15	39 %
Trait.1	1 1.									
2	2.1	65	14.5	19	144	3.7	0.24	21	14.8	35 %
3	2.3	99	20.5	32	144	4	0.27	23.5	14.8	35 %
4	2.8	145.5	25.5	94						
5										
10	1.15	55	13.8	49.5	137	4.6	0.18	20.5	16	38 %
Arrêt	1.5 1.8	- 5 - 5	10.5 25	- 5 11.5	139	4.1	0.25	20	17	34 %
Reprise										
1	1.6	27.6	22.4	29	140	3.6	0.38	20.5	16.3	33 %
3	2 1.	64	14	62	140	3.7	0.24	20.5	16	36 %
4	2 1.	62	25	68	141	4.2	0.26	17.5	16.5	34 %
9	1.65	45	25	44	137	4.1	0.38	19.5	17.7	35 %
13	0.9	32.5	21	32.5	137	4.7	0.58	20.5	19	39 %
Arrêt	1.1 0.85	42 39.9	29.7 33.9	42 31.8	139 137	5.1 4.7	0.88 1.04	19 17	20.1 19.9	43 % 44 %

Obs. 24 B. MEI... Yvonne, 46 ans (SUCCES)

Apparition d'un ictère à la suite d'un épisode bronchopulmonaire, bientôt suivi d'ascite et d'oedèmes des membres inférieurs.

Evolution sous traitement

Période d'observation de 11 jours.

Administration du 8109 CB à la dose de 400 mg I.V.

Amorce des éliminations hydro-sodées après 48 heures.

Amélioration clinique très nette, l'assèchement complet est obtenu après 12 jours de traitement.

Relai pris par ALDACTONE, avec succès.

	1.	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0.62	5	17.5	13	137	3.3	0.13	23		
Trait.1	1.4	80	26.5	61.5						
3	1 1.	68	12	64	140	2.9	0.09	22		
6	2.2	255	39.5	282	138	3.5	0.09	20.5		
8	1.8	142	41.5	140	134	3.7	0.15	21		
12	1.1	43	16	146	131	4.4	0.16	20		
Arrêt	0.3	13	14.7	21						

Obs. 25 B. PAR... Marie, 61 ans (SUCCES)

Entre dans le service pour une nouvelle décompensation de sa cirrhose éthylique, traitée depuis un mois par LASILIX I.V. sans succès.

Etat général médiocre, ascite volumineuse, oedèmes des membres inférieurs.

Liquide hémorragique à la ponction d'ascite.

Evolution sous traitement

Période d'observation menée sur 3 jours, à l'issue de laquelle le 8109 CB est administré à la dose de 400 mg I.V. sans résultat. La posologie est réajustée au 6ème jour et passe à 600 mg.

Déclenchement immédiat de la diurèse hydro-sodée.

Après 12 jours, le traitement est arrêté, l'assèchement étant complet.

Le syndrome de rétention se reconstitue immédiatement. (Une nouvelle cure de 8109 CB sera pratiquée, avec d'excellents résultats).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0,9	18	20,7	27,1						
	0,7	5	15,5	5	138	3,4	0,17	26	18	34 %
Trait.1 (400 mg) 2 3 4 (600 mg) 6 7 10 18	0,9	30	11	7,2						
	0,75	24	13,5	4,5						
	1,1	36	14	6						
	1,1	37	12	6	137	3,5	0,18	25	16	31 %
	1,4	129	17	61,5						
	2,1	168	28	136	135	4,9	0,22	21	17	
	1,8	151	30,5	124,5						
	1,1	80	20	60	134	4,7	0,27	22	19	36 %
Arrêt	1,4	52	43,5	52						
	1,2	11	39	15,5						

Obs. 26 B. GRI... François, 67 ans (SUCCES)

Cirrhose éthylique connue depuis 3 ans, et ayant fait déjà 2 épisodes de décompensation.

Actuellement, l'examen montre, ascite importante, oedèmes des membres inférieurs infiltrant le scrotum, subictère conjonctival.

Evolution sous traitement

Période d'observation de 2 jours (ponction d'ascite).

Prescription de 8109 CB à la dose de 400 mg I.V.

La diurèse hydro-sodée ne se déclenche qu'au 7ème jour, mais les signes de décompensation régressent alors très rapidement, l'assèchement complet étant réalisé en 10 jours.

(L'effondrement des éliminations électrolytiques après traitement entrainera une reprise de la cure et un assèchement complet et durable).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	1.2	4.8	33.6	29.4						
	1.3	13	41	33	141	3.5	0.10	24.5	15.7	36 %
Trait.1	1.75				139	3.8	0.12	23.5	15.8	37 %
2	1.85									
3	0.75	37.5	26	66	139	4.8	0.14	26.5	15.10	38 %
4	0.8									
5	1.5									
6	1 1.	73	35	78	140	4.5	0.17	26	15.8	36 %
7	2.8	224	61.6	281.2						
8	3.4	268.5	105.4	285.6	140	3.6	0.18	25.5	16.8	36 %
9	2.25	213	66.2	270.5						
10	2.5	192.5	70	240						
Arrêt	2 1.	62	58	108	140	3.9	0 20	27.5	17.75	41 %
	1.8	37	54.2	75						

Obs. 27 B. BRE... Marie, 40 ans (SUCCES)

Première décompensation d'une cirrhose éthylique.

Ascite volumineuse, oedèmes des membres inférieurs, ulcères variqueux, purpura.

Ponction d'ascite de 1,500 l, d'emblée.

Evolution sous traitement

Période de repos de 8 jours au cours de laquelle le subictère devient un ictère franc, généralisé. Par ailleurs, pyrécie légère (38°) mais persistante.

La malade est ensuite mise au 8109 CB à la dose de 400 mg I.V.

La diurèse hydro-sodée s'amorce dès la 48ème heure du traitement, mais de façon transitoire.

L'existence d'une hyponatrémie entraîne un apport contrôlé de sel, et la diurèse reprendra alors.

L'assèchement est obtenu en 17 jours, et une élévation de l'albuminémie à 185 gamma entraîne l'arrêt du traitement.

Le syndrome de rétention hydro-sodé reprend immédiatement (une reprise du 8109 CB permettra l'assèchement complet et durable).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0.4	5	27.5	3						
	0.2	- 5	- 5	- 5	126	2.4	0.16			
Trait.1	0.4				128	2.9	0.16			
2	0.9	85.5	14.5	6.3						
3	1.3	114.5	8	10.5	133	3.3	0.16	26.5	18	33 %
4	0.8	81.5	6.5	11						
5	0.7	50.4	7	9.8						
7	0.9	104	27	32.5	131	4.6	0.16	20	19	33 %
10	1.2	120	30	96						
15	1.4	168	29.5	106.5						
16	1.1	81	10.5	56	127	4	0.16	20	20	30 %
Arrêt	1.1	31	27.5	13.2						
	1.5	40.5	25.5	15	134	3.7	0.17	24	18	21 %

Obs. 28 B. RAM... Raymond, 46 ans (SUCCES)

Ethylique notoire qui fait une décompensation cirrhotique avec hématomèse importante (malade à passé ulcéreux ayant fait deux perforations avec intervention chirurgicale).

Présence d'une ascite avec oedèmes des membres inférieurs et matité des bases.

Evolution sous traitement

Des troubles de la conscience apparus dès l'entrée, amènent à entreprendre un traitement par ORNICETYL, pendant 17 jours.

On administre alors le 8109 CB à la dose de 400 mg I.V.

Diurèse hydro-sodée immédiate, les signes cliniques régressant complètement en 22 jours.

(Dès l'arrêt de la thérapeutique, réapparition du syndrome de rétention, jugulé par la reprise du 8109 CB).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0.2	- 5	14.1	13.8						
	0.7	- 5	21.7	26						
	1.05	- 5	27.3	32.5	135	3.6	0.19	18	16	30 %
Trait.1	2.1	- 5	33.6	48.3						
2	1.6	27.2	16	51.2						
3	2.7	85	14	105	134	4.4	0.15	18	17	29 %
4	2 1.	104	26	114						
5	1.5	69	21	82.5						
8	1 1.	49	16	58	134	4.2	0.20	18.5	18	29 %
12	2.8	198	59	225						
15	2.05	127	51	183						
19	2.1	99	61	61	135	4.1	0.35	20	20	33 %
22	1 1.	53	28	52						
Arrêt	1.4	6	67	24	137	4.7	0.41	20	21.5	34 %
	1.3	- 5	40.5	12						

Obs. 29 B. PET... André, 56 ans (SUCCES)

Cirrhose éthylique décompensée depuis plusieurs mois et vraisemblablement traitée à domicile.

Volumineuse ascite, oedèmes des membres inférieurs, malgré une bonne diurèse.

Evolution sous traitement:

Après une période d'observation de 12 jours au cours de laquelle on assiste à l'installation d'un hyperaldostéronisme qui n'existait pas, le traitement par le 8109 CB est entrepris à la dose de 400 mg I.V.

La diurèse hydro-sodée s'amorce en 48 heures et conduit à l'assèchement complet en 11 jours.

Effondrement de la natriurie à l'arrêt du traitement, et tendance à la reprise du syndrome de rétention, reprise marquée par une augmentation de poids.

Clearance à la créatinine :

Avant traitement : 120 ml/mn

Fin traitement : 93 ml/mn

3 jours après trt : 57 ml/mn

14 jours après : 95 ml/mn

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	1.5	- 5	15	11						
	1.6	7	19	12						
Trait. 1	1.7	13	8	20	134	4.3	0.15	24	17.7	39 %
3	2.2	44	16	49						
5	2 1.	32	13	35	137	4.4	0.18	21	19.9	39 %
6	1.9	31	16	34						
9					138	4.3	0.21	21.5	20.6	42 %
11	2 1.	23	14	33						
Arrêt	1.8	- 5	15	13						
10j.	1.25	6	8	13						
15j.	1.5	- 5	12	8						

Obs. I C. BOR... Octavie, 88 ans (SUCCES)

Insuffisance cardiaque sur infarctus ancien.

Adressée dans le service pour I.C.

Présence à l'examen d'une dyspnée de décubitus, avec oedèmes des membres inférieurs, hépatomégalie avec reflux hépato-jugulaire discret, matité des bases.

Radiographie : gros cœur global.

E.C.G. : signes d'infarctus myocardique ancien.

Evolution sous traitement

Période d'observation de 3 jours et prescription de DIGITALINE (X, V, V.).

Le traitement diurétique est alors entrepris, à la dose de 200 mg I.V.

Déclenchement immédiat de la diurèse hydro-sodée, permettant une disparition complète des signes d'insuffisance cardiaque en 8 jours.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0.75	40	11.7	42	144	3.7	0.76	18	13.8	32 %
	0.3	43	13.5	61	145	3.7	0.46	19	14.1	30 %
Trait.1	1.1	128	37	144						
2	1.5	127.5	40.5	180						
3	1.3	109	37.5	121	145	4.3	0.36	23	14.8	28 %
4	1.1	123	31.9	123.2						
5	1.1	140	38.5	140						
6	2.1	208	44	216	145	4.6	0.36	22.5	18	33 %
8	1.25	122	29	102						
Arrêt	1.1	123.2	27.5	114	142	4.8	0.42	24.5	15.8	33 %
	1.1	110	29.7	100	140	4.4	0.40	24.5	16.5	35 %

Obs. 2 C. GUI... Charles 76 ans (SUCCES)

Insuffisance cardiaque chez un athéroscléreux

Dyspnée apparue 5 jours auparavant, d'effort et de décubitus, avec douleurs thoraciques droites dont les caractères sont difficiles à préciser.

L'examen retrouve une submatité des bases à prédominance gauche et une tachyarythmie.

Radiographie : gros coeur global

transparence pulmonaire atténuée aux bases.

E.C.G. : H.V.G.

bloc complet de la branche gauche

extra-systoles ventriculaires multifocales, comptées à 44 sur 250 complexes.

Evolution sous traitement.

Administration d'emblée du 8109 CB à la dose de 400 mg I.V. associé au CORTANCYL (40 mg) et à la DIGITALINE (X, X, V.)

Déclenchement immédiat de la diurèse hydro-sodée, et disparition en 4 jours des signes de stase.

La persistance de l'extrasystolie ventriculaire conduit à poursuivre le traitement pendant 13 jours :

- après 3 jours de cure : 11 E.S. sur 160 complexes.
- après 4 jours " " : fréquence régulière à 80/mn.
- après 5 jours " " : 21 E.S. sur 98 complexes.
- après 6 jours " " : 4 E.S. sur 130 complexes.

A partir du 8ème jour ne subsistent plus sur le tracé que de rares extra-systoles ventriculaires.

Il est possible que l'amélioration rythmique obtenue soit liée à l'amélioration hémodynamique.

En tout état de cause on peut dire que le traitement diurétique n'a pas fait apparaître d'extrasytolie.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	1.5									
Trait. 1	1 1.				140	4.9	0.45	26	16.05	38 %
2	2.9	185.5	60.9	174	139	4.4	0.40	26.5	16.05	39 %
3	2.4	230	48	184						
4	1.4	94.8	32.2	57.2	139	4.9	0.60	24	14.6	43 %
5	2 1.	110	44	100						
7	2 1.	70	32	62	136	4.8	0.52	22.5	15.1	43 %
10	2.5	72.5	45	67.5						
15	1.25	20	63.7	30	133	5.3	0.60	25	13.8	40 %

Obs. 3 C. BOU... Marie-Louise, 81 ans (SUCCES)

Insuffisance cardiaque sur coeur sénile.

Malade hospitalisée pour ictère par rétention, chez laquelle l'examen clinique met en évidence :

- des oedèmes des membres inférieurs
- un gros foie lisse avec un R.H.J. discret.
- une submatité des bases
- un souffle systolique râpeux.

Radiographie : gros coeur global, aorte déroulée.

E.C.G. : hypertrophie bi-ventriculaire
bloc complet de la branche gauche.

Evolution sous traitement

Le 8109 CB est administré d'emblée à la dose de 200 mg I.V. par jour.

La diurèse hydro-sodée s'amorce immédiatement.

Les signes cliniques d'insuffisance cardiaque s'amendent totalement en 13 jours.

La malade sort avec un traitement diurétique d'entretien.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Trait. 1	1.3	201.5	27	162	142	5.1	0.47	26	16	42 %
3	1.5	118.8	20.7	104.4						
5	1.1	128	26	98	146	5.4	0.58	25.5	16	40 %
7	1.25	123	28.5	103						
9	0.75	70.5	21.7	63						
12	0.8	45.5	19	45.5	137	5	0.67	24	18.4	44 %
13	0.5	40	18.5	34.5						
Arrêt	0.25	21	8	18						
	0.65	58.5	24	52	137	5.2	0.78	23	18	42 %

Obs. 4 C. COC... Yvonne, 71 ans (SUCCES ?)

Insuffisance cardiaque sur Coeur Pulmonaire chronique.

Malade connue de longue date pour C.P.C. Dernière hospitalisation : 21 jours auparavant en service de chroniques.

Entre dans le service pour un nouvel épisode bronchitique, avec fièvre, toux et expectorations purulentes.

L'examen retrouve un oedème malleolaire, des râles de stase aux bases, un coeur irrégulier.

Radiographie : transparence pulmonaire très diminuée
gros coeur.

E.C.G. : arythmie complète par fibrillation auriculaire.
H.V.D.

Evolution sous traitement

Période d'observation de 4 jours au cours de laquelle est institué un traitement antibiotique.

Le 8109 CB est ensuite administré à la dose de 400 mg I.V.

La diurèse hydro-sodée, déjà bonne avant traitement, augmente assez peu sous diurétique.

En fait, l'amélioration de l'état général reste discrète, et il demeure en particulier des râles aux bases.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	1.6	89.6	9.6	62.4	148	4.7	0.13	28.5		40 %
	1.25	48.7	17.5	69.8	146	4.8	0.28	30		41 %
Trait, 1	1.35	103.9	18.9	101.2						
2	1.75	122.5	17.5	98						
3	1.8	142.2	32.4	146						
4	1.75	135	26	135						
5	2.2	136.4	35.2	125.4						
6	1.7	100.3	30.6	115.6						
7	1.9	146.3	26.1	123.5						
Arrêt	1.25	80	23.7	72.5	137	4.1	0.28	25.5		46 %
	1.3	93.6	35.1	93.6						

Obs. 5 C. ROU... Georges, 59 ans (SUCCES)

I.C. par insuffisance ventriculaire gauche.

I.M. connue de longue date.

Entre dans le service pour altération de l'état général, dyspnée, tachycardie régulière.

L'examen retrouve une tachycardie sinusale, un souffle systolique de pointe, intense, en jet de vapeur, un souffle diastolique discret au bord gauche du sternum, une submatité des bases avec râles sous-crépittants, un oedème important des membres inférieurs, du scrotum et des lombes.

Radiographie : épanchement pleural bilatéral.

E.C.G. : hypertrophie ventriculaire gauche.

Evolution sous traitement

Après une période d'observation de 4 jours, on administre le 8109 CB à la dose de 200 mg I.V. par jour, avec un insuccès total.

Le traitement diurétique est alors modifié, et on adjoint à la SPIROLACTONE, de l'EDECINE à la dose de 3 cp/j., 3 jours par semaine.

La diurèse hydro-sodée s'amorce très rapidement et l'assèchement complet est obtenu en 15 jours.

Il est à noter que parallèlement a été traitée une hématurie.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Trait. 1	0.5	18	31	37	143	5.8		18.90	16.05	25 %
2	0.5	16	26	36						
3	0.75									
4	0.5	20	24	36						
5	0.5	16	26	36	128	5.4	0.38	19.5	16.05	27 %
A.E + 6	0.5	20	27.5	34						
7	1.35	97.2	40.5	140.4						
10	1.5	72	66	126	123	5.1	0.34	22	15.3	29 %
15	2.25	144	57.5	189						
17	3.5	238	59.6	322	123	4.8	0.3	22	15.8	36 %
19	1.5	99	46.5	112.5	132	4.8	0.35	20	16.8	36 %
Arrêt	0.5	33.5	21.5	42						

Obs. 6 C. POC... Aimée, 73 ans (SUCCES)

Insuffisance cardiaque à la suite d'un infarctus.

L'examen clinique montre une cardiomégalie, une hépatomégalie avec R.H.J. discret, oedèmes des membres inférieurs.

Evolution sous traitement

Après une période d'observation de 4 jours au cours de laquelle un traitement digitalique est instauré, la malade est mise au 8109 CB, à la dose de 200 mg I.V., sans résultat.

La posologie est réajustée au 6ème jour de cure, et on passe à 400 mg I.V.

La diurèse hydrosodée s'amorce en 24 heures et l'assèchement est réalisé assez lentement puisqu'il est nécessaire de prescrire, après 20 jours de cure par voie I.V., le produit par voie orale pendant 10 jours.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	1 l.	25	30	14	136	4.9	0.55	27	19.4	43 %
Trait.1	0.5									
2	1 l.									
3	0.5	9	9.5	7	137	4.1	0.35	24.5	16.8	42 %
5	0.7									
400 mg,	1 l.									
7	1.9									
8	1 l.	102	23	88						
9	2 l.	133	36	108	137	4.7	0.22	22.5	17.7	41 %
16	1.2	46	37	57						
19	1 l.	41	19	48						
24	1 l.	18	28	20	132	5.1	0.52			
29	1 l.	40	28	16	133	5.2	0.49	22	19.4	48 %

Obs. 7 C. CES... Francesco, 72 ans (SUCCES)

Insuffisance cardiaque sur aortite syphilitique.

Dyspnée apparue depuis quelques jours sans phénomène douloureux.
A l'examen, fréquence cardiaque régulière, rythme à trois temps, submatité des bases, oedème des membres inférieurs.

Radiographie : cardiomégalie

énorme anévrysme calcifié de l'aorte descendante.

E.C.G. : H.V.G. , bloc de branche gauche, 30 E.S.V. sur 95 complexes.

Evolution sous traitement

Le malade est mis d'emblée au 8109 CB, à 400 mg I.V.

Déclenchement de la diurèse hydro-sodée dans les 24 H.

Régression lente des signes d'insuffisance cardiaque.

Le traitement est interrompu après 14 jours et le 8109 CB est remplacé par l'EDECINE.

Evolution de l'E.S.V. :

- au 3ème jour : 2 E.S.V. sur 100 complexes

- au 9ème jour : 1 E.S.V. sur 78 complexes.

Amélioration sous traitement tonicardiaque et diurétique, parallèlement à l'amélioration des signes de décompensation.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Trait.1	2 l.									
2	2.3	331.2	41.4	331.2	141	4.6	0.37	27	16.05	44 %
3	2 l.									
4	1.1	172.2	29.2	147.4	141	4.6	0.44	25	16.5	46 %
8	1.8	223.2	57.6	237.6	142	4.5	0.44	25.5	19.9	51 %
10	0.9	169.2	54	162	140	4.3	0.48	24.5	19.4	44 %
14	1.2	179.4	62.1	179.4	140	4.3	0.48	24.5	16.5	46 %
Arrêt (A.E.)	0.9	147.6	57.6	147.6	142	4.1	0.48	24.5	17.5	48 %

Obs. 8 C. RAG... André, 72 ans (SUCCES)

Insuffisance cardiaque sur I.V.G.

Malade dyspnéique, qui entre dans le Service avec :
rythme cardiaque régulier mais accompagné d'un gros souffle méso-systolique de pointe, submatité des bases, hépatomégalie avec R.H.J., oedème des membres inférieurs.

Radiographie : débord gauche.

E.C.G. : tachycardie sinusale

H.V.G.

Bloc incomplet gauche.

Evolution sous traitement :

Après une période d'observation de 3 jours, le malade est mis au 8109 CB à la dose de 400 mg I.V. par jour.

La diurèse hydro-sodée s'amorce immédiatement, mais la disparition des signes d'insuffisance cardiaque ne se fait que lentement.

Le traitement est arrêté après 14 jours, l'assèchement étant complet.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0,3 1,5	11,7 42	20,4 43,5	15,6 48	139	4,1	0,31	26,5	15,5	51 %
Trait.1	1,75	90,1	25,5	57,8						
2	1,6	104	27	73,5	139	4,1	0,22	26	15	46 %
3	2,4	173	36	137						
5	2,7	194,5	51,5	154	135	5,8	0,28	29	15	48 %
Arrêt	1 1.	30	30	33	136	4,7	0,45	25,5	16	51 %
Reprise										
1	0,7	8,5	29,5	6,5	129	4,8	0,47	24	16,5	53 %
3	1,3	44,2	28,5	40,3						
5	1,1	40,5	32	48	131	5,4	0,39	24,5	17	53 %
7	0,9	18	31,5	23,5						
Arrêt	0,8	8	38,5	21						

Obs. 9 C. ROV... Carlo, 72 ans (SUCCES)

Coeur sénile.

Entre dans le Service pour ulcus de la région antrale mais l'examen clinique permet de découvrir quelques signes discrets d'insuffisance cardiaque :

- rythme irrégulier
- submatité des bases
- oedème malléolaire.

Radiographie : cardiomégalie.

E.C.G. : H.V.G.

Bloc complet de la branche droite

Evolution sous traitement :

Une cure d'EDECINE est entreprise d'emblée mais entraîne une alcalose hypochlorémique avec hypokaliémie nécessitant l'interruption du traitement.

On administre alors le 8109 CB à la dose de 200 mg I.V. pendant 7 jours.

Amorce dans les 24 H. de la diurèse hydro-sodée qui se maintient durant tout le traitement. Assèchement complet.

Evolution de l'E.S.V. :

- avant traitement on retrouve 27 E.S.V. sur 76 complexes
- après 4 jours de traitement : 12 E.S.V. sur 85 complexes.
- en fin de traitement : 5 E.S.V. sur 62 complexes.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0,5	5,5	25,5	2,5	141	3,3	0,44	26	19	41 %
	1,5	19,5	57	7,5	140	3,7	0,27	23	16,3	42 %
Trait.1	2 1.	82	46	20	141	4	0,28	20	20	42 %
2	0,75	75	29,2	38,7						
3	1,6	160	46,4	144	140	4,1	0,26	18	19,5	44 %
5	1,8	122,4	86,6	180	141	4,2	0,19	18,5	19,5	43 %
6	2,1	67,2	31,5	71,4	140	4,5	0,26	18,5	19	42 %
7	1,5	49,2	30	52,5						
Arrêt	1,3	39	48	54,6						

Obs. 10 C. CLA... François, 72 ans (SUCCES ?)

Coeur sénile.

Hospitalisé pour dyspnée importante et fébrile avec douleurs rétro-sternales sans caractère particulier.

L'examen clinique montre l'existence d'un rythme irrégulier et la présence d'oedèmes des membres inférieurs.

Radiographie : cardiomégalie

E.C.G. : insuffisance coronarienne fonctionnelle, signes de surcharge digitalique, E.S.V. : 46 sur 100 complexes.

Evolution sous traitement :

Cure de BRINALDIX (2 comprimés par jour) : augmentation nette de la diurèse mais la persistance de troubles rythmiques entraîne le passage au 8109 CB.

La drogue est administrée à raison de 200 mg I.V. par jour.

La diurèse hydro-sodée se maintient et assèchement complet en

5 jours.

Evolution de l' E.S.V. :

- au 3ème jour de traitement : 22 E.S.V. sur 100 complexes.

- au 4ème jour de traitement : 38 E.S.V. sur 100 complexes.

- à partir du 5ème jour, on retrouve de 10 à 15 E.S.V. pour 100 complexes.

L'extra-systolie ventriculaire est donc simplement diminuée.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	1.25									
	1.9									
	2 1.	137	45.5	144.5	134	3.9	0.48	25	15.5	54 %
Trait.1	0.9	46	30	36	130	4.2	0.78	24	15.5	53 %
2	2.4	55	60	69.5						
3	1.8	27	34	23.5						
4	1.25	24	34	15						
5	1.35	39	46	12	124	4.9	1.06	22.5	17.7	43 %

Obs. 11 C. GOD... Alexis, 83 ans (SUCCES ?)

Coeur sénile.

Poussées d'insuffisance cardiaque se manifestant par une dyspnée de décubitus.

Cliniquement : tachycardie, râles de stase, hépato-mégalie avec R.H.J. , oedèmes des membres inférieurs.

Radiographie : cardiomégalie

E.C.G. : hypertrophie globale.

Evolution sous traitement

Après 5 jours de repos le malade est mis au 8109 CB (400 et 600 mg I.V.)

Amélioration immédiate et assèchement complet en 9 jours.

Obs. 12 C. NIS... Marcel, 59 ans (SUCCES ?)

I.C. Mixte : I.M. et C.P.C.

Entre dans le Service avec une bronchite aiguë.

A l'examen : tachycardie avec souffle systolique d'I.M. râles de stase, oedèmes des membres inférieurs.

Radiographie : cardiomégalie.

E.C.G. : H.V.G.

Evolution sous traitement :

LASILIX I.V. en urgence puis 3 comprimés par jour de BRINALDIX. Sous l'effet de cette thérapeutique la diurèse hydrosodée est amorcée.

On passe au 8109 CB à la dose de 400 mg I.V.

Diminution légère de la diurèse qui reste satisfaisante.

Association après 4 jours de traitement d'EDECINE.

La diurèse hydrique se maintient, mais chute de la natriurie. Cependant l'assèchement est obtenu.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	2.5	316	81	38 0	137	3.6	0.32	21.5	16.5	43 %
Trait.1	1.6									
2	1.4	124.5	70	18.7						
3					133	4.3	0.40	22	18	
4	1.85	44	57	16.8						
5	1.7	25.5	56	33.5	132	4.4	0.43	23	19.1	51 %
7	1.65	- 5	43	18.9	133	4.5	0.40	25	17.5	47 %

Obs. 13 C. GUI... Jean-Marie, 64 ans (SUCCES ?)

I.V.G. insuffisance aortique.

Entre dans le Service avec : tachyarythmie, râles de stase, oedèmes des membres inférieurs.

Radiographie : débord gauche

E.C.G. : H.V.G.

Evolution sous traitement :

Malade mis d'emblée au 8109 CB à la dose de 400 mg I.V.

Bonne diurèse hydro-sodée avec régression en 6 jours de tous les signes d'insuffisance cardiaque.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Trait.3	0.5	58	24	50						
4	1.3	67.5	62.5	86	140	4.8	0.60	23	16.5	50 %
5	0.6	42.2	45.5	55						
Arrêt 1										
2	0.7	31.5	40	35.5	138	4.8	0.82	19.5	17	44 %
3	1 1.	32	57	39						
4	1.6	30.5	94.5	54						

Obs. 14 C. LEG... Marie, 75 ans (ECHEC)

Insuffisance mitrale.

Entre dans le Service en insuffisance cardiaque avec râles de stase et oedèmes des membres inférieurs.

Existence d'une natrémie basse que l'interrogatoire fait attribuer à une hémodilution.

Radiographie : cardiomégalie

E.C.G. : H.V.G

Evolution sous traitement

Après divers traitements diurétiques la malade est mise au 8109 CB, à la dose de 400 mg I.V. Aucun résultat.

Des précisions supplémentaires recueillies auprès de la famille font finalement attribuer l'hyponatrémie à une déshydratation par traitements diurétiques à domicile.

Arrêt du traitement et apports hydriques importants.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0.75 0.6				124	4.2	1.03	37	14.9	49 %
Trait.1	0.5				136	3.9	1.11	31.5	13.2	51 %
3	0.5	14	38	10	139	3.6	1.29	30.5	14	48 %
7	0.2	4	13.5	3.5	136	4	1.32	26.5	15.5	43 %
11	0.75	32	45	7.5	132	4.1	1.20	23	15	41 %
14	0.5	18	34	8.5	137	4	1.08	18.5	15	40 %
17	0.5	15	25	9.5	133	4.2	0.86	20	14.5	39 %
Arrêt	0.5				101	4.4	0.78	19	15.5	36.5%

Obs. 15 C. GUI... Valentine, 83 ans (SUCCES)

I.V.G.

Fait en cours d'hospitalisation un infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque consécutive.

Radiographie : cardiomégalie

E.C.G. : infarctus, H.V.G.

Evolution sous traitement

Après une période d'observation de 3 jours, la malade est mise au 8109 CB (400 mg I.V.)

Amorce d'une diurèse hydro-sodée modérée après 48 H. suffisante pour amener un assèchement complet, en 10 jours.

A l'arrêt du traitement effondrement des éliminations sodées, ainsi qu'un surdosage en tonicardiaques provoquant une extra-systolie fugace : on se demande si le 8109 CB n'a pas favorisé par son action sur le K. la disparition des E.S.V.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Avant	0.5	10.5	18	8.5	141	4	0.34	23.5	16	46 %
Trait.1	0.5	16	6	8						
2	1.2									
3	1.4	70	33.6	66	140	5.2	0.37	23.5	17.25	45 %
7	1.2	59	42	51.5	134	4.3	0.54	20.5	19	49 %
10	1.1	40.7	37.9	49.5						
Arrêt	0.2	7.6	4	8.2	122	5.3	0.68	18.5	19	46 %
	1.1	5	18	8	130	4.9	0.53	22.5	19	50 %

B I B L I O G R A P H I E

=====

- 1 - ALBAHARY C. et POMMEY B.
La spironolactone dans les oedèmes cirrhotiques.
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 64.
- 2 - ALBEAUX-FERNET M. , ROMANI J. D.
Traitement au long cours des cirrhoses ascitiques par l'ALDACTONE.
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 114.
- 3 - ALBEAUX-FERNET M. , ROMANI J. D.
Chronologie de la diurèse hydrosodique sous spiro lactone au cours des cirrhoses.
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 116.
- 4 - AUDIER M. , SERRADIMIGNI A., FRANCOIS G. et BILLE J.
Nos résultats du traitement par l'ALDACTONE de l'insuffisance cardiaque rebelle.
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 185.
- 5 - BALMES A., DAUVERCHAIN J., VEDEL A.
L'hyperaldostéronisme au cours des décompensations respiratoires. Son traitement par les spiro lactones.
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 246.
- 6 - BARIETY M., GAJDOS A., CHOUBRAC P.
Le syndrome polyurie-hyponatriurie des cirrhoses du Foie à forme ascitique et à évolution grave.
... Presse Méd. 1961, 69, 22, 961.

- 7 - BERAUD C., DANGOUMAU J., QUINTON A., ROY J.C., BERNARD M.,
TRAISSAC F.J.
Les problèmes physiopathologiques et thérapeutiques
posés par les déséquilibres acido-basiques chez les
cirrhotiques.
... Presse Méd. 1968, 76, 1405.

- 8 - BERTEAU P. : Traitement des oedèmes cardiaques par une spiro lactone :
intérêt bioclinique.
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 199.

- 9 - BERTRAND L., BARJON P.
Hémorragies digestives mortelles après assèchement
d'ascite cirrhotique par une spiro lactone.
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 105.

- 10 - BILLE J. : Sur le rôle des spiro lactones dans le traitement de
la myasthénie.
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 419.

- 11 - BLANCHON P., RAYNAUD C., GEORGES R., GONTIER J., ROBERTI A.,
TRAVERSO H., VESIN P., VIGUIE R.
Contribution à l'étude de l'Hémodynamique des cirrho-
ses du foie.
... Sem. Hôp. Paris, 1966, 42, 1699.

- 12 - BODIN F., LIGUORY Cl., CAPELLE Ph., CONTE M.
Troubles du métabolisme hydro-électrolytique au cours
des cirrhoses décompensées.
Sem. Hôp. Paris, 1968, 44, 1591.

- 13 - BOQUIEN Y. : Traitement des cirrhoses alcooliques ascitiques par
l'ALDACTONE Statistique de 71 malades.
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 13.

- 14 - BOQUIEN Y., GUILLON J., Mme NICOLAS F. et CORDIER M.
Indications et limites de l'emploi de l'ALDACTONE
dans le traitement des ascites cirrhotiques.
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 16.

- 15 - BRETTE R., PASQUIER J., MESTRALLET G., JOUD R.
Résultats du traitement des cirrhoses ascitiques
par les spiro lactones. Intérêt de leur association à
d'autres diurétiques.
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 21.

- 16 - BRICAUD H., BERAUD Cl., BARTHE P., BERNARD J.P., BESSE P.,
SAGARDILUZ J., LENG J. et BROUSTET P.
Les spironolactones dans le traitement des hydropi-
sies et des hépatomégalias rebelles des insuffisan-
ces cardiaques.
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 152.

- 17 - CALLAY R.: Commentaires sur un syndrome de Conn traité par l'
ALDACTONE.
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 360.

- 18 - CATTAN R.: Conclusions générales
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 494.

- 19 - CAUVIN R., ALBEAUX-FERNET M., ROMANI J.D.
Association des spirolactones aux diurétiques au
cours de l'insuffisance cardiaque.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 241.

- 20 - CHAPTAL S., JEAN R., GUILLAUMOT R., et MOREL G.
L'utilisation de l'ALDACTONE dans le traitement des
oedèmes des néphroses et des états d'hypoprotidémie
de l'enfant.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 332.

- 21 - CIER J.F., et MAULARD C.
L'exploration des compartiments intra- et extra-
cellulaires chez le rat traité par les spirolactones.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 473

- 22 - CORTER P., KLEPPING Cl., LACROIX et JACQUOT.
Troubles neuro-psychiques, itératifs et transitoires
au cours d'un traitement discontinu par les spirolac-
tones.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 99

- 23 - DARNAUD Ch., DENARD Y., VOISIN R., BERTRAND J., MASSABIE B.
Résultats du traitement des cirrroses ascitiques par
l'ALDACTONE.
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 45.

- 24 - DEROT M., GUEDON J., TCHOBROUTSKY G. et LEGRAIN M.
Place des inhibiteurs de l'aldostérone dans le trai-
tement des oedèmes néphrotiques de l'adulte.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 307.

- 25 - DUBARRY J.J., LEURET J.P., et TOURNERIE J.
Notre expérience des spiro lactones dans le traitement des ascites cirrhotiques.
... Coll. Spir. (Baillière); 1962, 33.
- 26 - ETIENNE-MARTIN P., KLEPPING Cl., GUERIN J., BEAUFILS J.P.,
Traitement des oedèmes cardiaques par une spiro lactone. A propos de 21 Observations.
... Jour. Méd. Lyon. 1962, 201.
- 27 - FELIX H., FORT V., MOINE M.
Action des spiro lactones dans les asystolies irréductibles. A propos de 2 observations prolongées.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 214.
- 28 - GADRAT J., LAPORTE J., LE TALLEC Y., RIBET A., et SARRAMON J.P.
Notre expérience de la spironolactone dans le traitement des cirrhoses.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 28.
- 29 - GADRAT J., MONNIER J., DELAUDE A., LE TALLEC Y.
La spiro lactone (SC 9420) dans l'hyperaldostéronisme primaire.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 108.
- 30 - GEFFROY Y., DESHAYES P., FABLET J., LEROY F.
L'ALDACTONE dans le traitement du syndrome oedémateux du cirrhotique. Etude clinique et biologique.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 108.
- 31 - GENEST J., GRANGER P., DE CHAMPLAIN J., BOUCHER R.
Endocrine factors in congestive heart failures.
... The American Journ. Of Cardio. 1968, 22, 35.
- 32 - GERAUD J., RASCOL A., GAYRAL L., BES A.
Traitement des myasthénies par l'ALDACTONE.
... Coll. Spir. (Baillière) 1962, 381.
- 33 - GIRARD M., BEL A.
ALDACTONE et ascite des cirrhoses.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 55.
- 34 - GIROUD M., FAVIER M., CANAL P., CARTON M., LE TRIVIDUC J.
A propos d'une observation de myasthénie grave traitée par l'ALDACTONE. Réflexions cliniques, électromyographiques et biologiques.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 413.

- 35 - GIROUD J.P., SCHMITT H.
Données actuelles sur la pharmacologie des diurétiques.
... Thérapie. 1968, 23, 2, 261.

- 36 - GRILLIAT J.P.
Limites de l'utilisation de l'ALDACTONE au cours des cirrhoses ascitiques.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 86.

- 37 - GUILLEMAN P: Les syndromes d'hyperaldostéronisme.
... Revue Prat. 1963, 13, 23, 2835.

- 38 - GUILLEMAN P: Traitement des états d'hyperaldostéronisme. Indications thérapeutiques des spiro lactones.
... Rev. Prat. 1963, 13, 2962.

- 39 - HERBEUVAL R., CUNY G., DUHEILLE J., GUERCI O.
Variations de la magnésémie au cours d'un traitement par ALDACTONE. Notes préliminaires.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 487.

- 40 - HERBEUVAL R., GUERCI O., GURECKI H.
Etude d'un nouveau diurétique : l'acide ethacrynique à propos de 50 observations.
... Thérapie. 1965, 20, 4, 997.

- 41 - INSUFFISANCE CARDIAQUE. SYMPOSIUM DE MONTE-CARLO.
... 27-28 Mai 1967.

- 42 - ISORNI Ph., VANTELON J.
L'inversion des effets thérapeutiques dans l'usage discontinu des diurétiques.
... Presse. Med. 1962, 70, 2256.

- 43 - JEUNE M., VINCENT P., HUMBERT G.
Myasthénie et spiro lactones.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 387.

- 44 - KAGAWA C.M., BROWN E.A.
Ability of isoprénénolone - 21 - Carboxylate to block renal effects of desoxycorticosterone and aldosterone in rats.
... Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1960, 105, 648.

- 45 - KAGAWA C.M., BOUSKA D.J., ANDERSON M.L., KROL W.F.
Pharmacological properties of a mineralo corticoid antagonist (SC. 14266)
... Arch. Int. Pharmacodyn. 1954, 149, 8.

- 46 - KISSEL P., DUREUX J.B., SCHMITT J.
Fluctuation de la diurèse et de l'équilibre hydro-électrolytique sous l'influence des spiro lactones.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 301.

- 47 - KLEPPING CL., CORTET P., GUERRIN J.
Traitement des oedèmes cardiaques par une spiro lactone. A propos de 25 Observations.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 161.

- 48 - KLEPPING J., CABANNE F., MICHIELS R. et DIDIER J.P.
Etude expérimentale de l'action antagoniste d'une spiro lactone (SC. 9420) sur les actions provoquées par administration de désoxy-corticostérone chez le rat.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 448.

- 49 - KLOTZ J.P.: Action des spiro lactones dans certaines formes d'obésité.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 373.

- 50 - KOCZOREK Kh.P., AVENHAUS H.
Der Einhub von aldosteron und aldosteron-antagonisten auf den pressor effect von synthetischem Angiotensin II bei primär chronischer nebenrienenrindeninsuffizienz.
... Klin. Wsechr. 1966, 44, 848.

- 51 - LATOUR H., PUECH P., et HERTAULT J.
La spironolactone dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 166.

- 52 - LEAF A., MANBY A.R.
An antidiuretic mechanism not regulated by extracellular fluid tonicity.
... J. Clin. Invest. 1951, 30, 654.

- 53 - LECHEVIN JC., MALLEIN R., REVOL A. et BADINAND A.
Méthodes chimiques de dosage de l'aldosterone urinaire. Applications aux urines de malades traités par les spiro lactones.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 436.

- 54 - LEMENAGER J., VALLA A.
Insuffisances, échecs et accidents du traitement
des cirrhoses par la spironolactone.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 94.
- 55 - LEVRAT M., BRETTE R., FRANCOIS B., PASQUIER J.
La place des spirolactones dans le traitement des
cirrhoses ascitiques du foie.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 25.
- 56 - MACH R.S., MULLER A.F.
Aldosterone et oedèmes.
... Presse. Med. 1961, 69, 2117.
- 57 - MARTIN S.J., HERRLICH H.C., FAZEKAS J-F.
Relations between electrolyte imbalance, and excre-
tion and antidiuretic substance in adrenalectomized
cats.
... Am. J. Physiol. 1939, 127, 51.
- 58 - MERIEL P., GALINIER F., SUC J.M., COMBE P.F., TON THA HUNG.
Les spirolactones dans le traitement des oedèmes
cardiaques refractaires.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 173.
- 59 - MERIEL P., SUC J.M., COMBES P.F., TON THAT HUNG.
La spironolactone dans le traitement des oedèmes
néphrotiques de l'adulte.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 327.
- 60 - MEYER P., LAGRUE G., CHEVILLARD C., SAMARCO P., HALPERN B.,
MILLIEZ P.:
Corrélations entre le sodium des parois artérielles,
les lésions artérielles et la pression artérielle
chez le lapin hypertendu.
... Rev. fr. Et. Clin. Biol. 1965, 10, 640
- 61 - MINICONI P., BOURREILLE J., SUDUCA P., CARAYON P., LAVOCAT G.,
HISSAD H.
Traitement de l'ascite et des oedèmes des cirrhoti-
ques par la spironolactone.
... Algérie Méd. 1962, 66, 1.
- 62 - MIROUZE J., BARJON P., et CRISTOL P.
Perturbations potassiques et spironolactone.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 480.

- 63 - MORIN J. : La spironolactone est-elle seulement un anti-aldostéronique ?
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 480.
- 64 - MULLER B., JOUD B., ETAIX J.P.
A propos de l'emploi de la spironolactone dans 40 cas de cirrhoses hydropigènes.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 37.
- 65 - MURISCASCO A., POINSO R.
A propos de 2 cas de syndrome de MACH.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 366.
- 66 - MURISCASCO M., GAUTHIER A., CAMATTE R., REYNAUD M., POINSO R.
A propos des hyperaldostéronismes secondaires et de leur traitement.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 118.
- 67 - NIVET M. : Insuffisance cardiaque et oedèmes non réductibles par les thérapeutiques habituelles. Intérêt des spirolactones.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 189.
- 68 - OLMER J., CASANOVA R.
Expérimentation clinique de l'ALDACTONE micronisée.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 124.
- 69 - OLMER M., TEULE M.
Résultats et indications thérapeutiques d'un nouveau diurétique : l'acide ethacrynique.
... Sem. Hôp. de Paris. 1967, 43, 455
- 70 - OLOFFS J., KOTHE J., KUHN K.
Intravenöse therapie mit aldadiene-Kalium und thiazid.
... Munch. Med. Wsch. 110, 1573.
- 71 - PAGET M., LANGERON L., CROCCEL L., ROUTIER C., et PROTIN M.
L'ALDACTONE (anti-aldosterone SC 9420) dans le traitement des oedèmes des cardiaques et des cirrhotiques. Etude bioclinique.
... Coll. Spir. (Baillière); 1962, 260.
- 72 - PEQUIGNOT G.
Notions d' "hypervolémie insuffisante", d' "ascite intraitable", et d' "hyponatrémie par hémococoncentration".
... Rev. Med. Chir. des Maladies du foie. 1965, 40, 6301

- 73 - PERRIN A., FROMENT R.
Les spirolactones dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 181.
- 74 - PERRIN A., GALLAVARDIN L.
Intérêt de l'association du potassium et des spirolactones dans le traitement de certaines tachycardies paroxystiques supra-ventriculaires graves.
... Coll. Spir. (Baillière); 1962, 221.
- 75 - PLAUCHU M., DALMAIS J., OLIVIER L., MALLEIN R.
Une observation de myasthénie grave améliorée par les spirolactones.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 407.
- 76 - POCIDALO J.J., WEBER J.
L'ALDACTONE chez les insuffisants respiratoires chroniques avec coeur pulmonaire chronique.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 255.
- 77 - PUECH A., OLIVIER G., PILON R.
Cardiopathie et ALDACTONE : traitement d'entretien à propos d'une observation.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 237.
- 78 - PUECH A., OLIVIER G., PILON R., BOSSI C.
Notre expérience de l'ALDACTONE dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 225.
- 79 - RIVOIRE R.: Dosage de l'ALDACTONE dans le sang.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 431.
- 80 - RIVOIRE R.: La mesure de l'aldostérone "efficace" par l'épreuve au sérum salé hypertonique.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 434.
- 81 - ROBERTI A., TRAVERSO H., VESIN P., VIGUIE R., BLANCHON P.
Etude du sodium et du potassium échangeables, et des liquides extra-cellulaires dans les cirrhoses éthyliques.
... Sem. Hôp. de Paris. 1966, 42, 1714.
- 82 - ROMANI J.D: L'action rénale de la spirolactone SC 9420 (ALDACTONE) chez l'homme.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 455.

- 83 - ROMANI J. D., ALBEAUX-FERNET M.
L'hyperaldostéronisme secondaire de l'insuffisance
cardiaque congestive, et ses implications thérapeu-
tiques.
... Sem. Hôp. de Paris. 1962, 38, 2225
- 84 - ROUX M., LEGALL F., MICHAUD J.
L'acide ethacrynique. Propriétés générales.
Utilisation clinique dans les rétentions oedéma-
teuses.
... Presse Med. 1966, 74, 2799.
- 85 - ROYER P., COUMEL C., VERMEIL G.
Utilisation d'une spiro lactone dans le traitement
du syndrome néphrotique de l'enfant.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 314.
- 86 - SABOURAUD O., NOURY S., GUERIN D., LENOIR P., GOUFFAULT J.,
BOUREL M.
Etude d'un anti-aldostérone dans le traitement des
cirrhoses du foie avec oedème.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 74.
- 87 - SCHWARTZ J., et BLOCH R.
Hypertension artérielle et aldostérone.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 482.
- 88 - SCHWARTZ J., BLOCH R., IMB J.L.
Association digitaline-spiro lactone dans le traite-
ment de l'asystolie.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 244.
- 89 - SCRIPTA CLINICA.
LASILIX (Furosémide).
- 90 - SENDRAIL M., GLEIZES L; et PLANQUES M.
Spiro lactone et traitement de l'obésité spongieuse.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 375.
- 91 - SOREL R., BARDIER A., DALOUS A., REGNIER C., Mme SALANOVA.,
MARTINEZ J.
Résultats obtenus par la spironolactone dans le trai-
tement de 2 syndromes néphrotiques chez l'enfant.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 323.

- 92 - STAHL J., DORNER M., BOCKER R., IMLER M.
Accidents comateux après traitement des ascites
cirrhotiques par les spiro lactones. Essai d'inter-
prétation physiopathologique.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 83.
- 93 - SUDRE Y., BEAUGENDRE F.
Résultats cliniques de l'utilisation d'une spiro lac-
tone injectable, le 8109 CB.
... Bordeaux Med. 1968, 1, 807.
- 94 - TADEI A. : Contribution à l'étude de la prednisone dans le trai-
tement de l'insuffisance cardiaque.
(Etude clinique et biologique chez 41 malades).
... Thèse. Alger. 1958.
- 95 - TERRASSE J., et MOINADE S.
L'emploi de l'ALDACTONE dans le traitement des cirrho-
ses alcooliques.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 80.
- 96 - TOLOT F., ROULLET A., SALLE B., JOUD R. et PELLET.
Utilisation de la spiro lactone dans 12 observations
de cirrhoses alcooliques ascitiques rebelles au trai-
tement habituel.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 70.
- 97 - TOURNIAIRE A., BLUM J., GUYOT R., HUTINEL P.
La spironolactone dans l'insuffisance cardiaque con-
gestive avec hyper-excitabilité myocardique.
... Presse. Med. 1962, 34, 1640.
- 98 - TRAEGER J., FRANCOIS B., SALLES B.
Oedèmes rénaux et spiro lactone.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 271.
- 99 - TRAEGER J., GARDE A., VERNEYRE M. ET ZECH Y.
A propos d'un cas de myasthénie traité par l'ALDACTONE.
Effet de ce médicament sur le bilan hydroélec-
trolytique.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 398.
- 100 - TRAEGER J., Mme POZET N., COLLARD M.
Etude d'un anti-aldostérone administré par voie intra-
veineuse.
... Lyon. Med. 1967, 217, 1705.

- 101 - TRAVERSO H., VESIN P., ROBERTI A., VIGUIE R., BLANCHON P.
Le traitement des oedèmes cirrhotiques par les
diurétiques.
... Sem. Hôp. de Paris. 1966, 44, 1708.
- 102 - VARAY A., CASTEL A., RAIN J.D.
Utilisation de l'acide ethacrynique et de l'associa-
tion acide-éthacrynique-spirolactones, dans les
cirrhoses et les ictères des cirrhoses.
... Presse. Med. 1967, 75, 659.
- 103 - VESIN P. : Le traitement des cirrhoses ascitiques ethyliques
par la delta cortisone. Etude clinique et biologi-
que (Prix CHIRAY).
... Arch. Mal. App. Dig. 1959, 12, 1497.
- 104 - VESIN P. : Le rein "fonctionnel". Etude physio-pathologique.
... Rein et Foie. 1963, 5, 85.
- 105 - VESIN P., BLANPIN O., JULIEN G., GIBOUDEAU J., RENAULT M., CATTAN R.
Traitement des oedèmes réfractaires par les spirolac-
tones (anti-aldostérone). Etude clinique et biologi-
que.
... Bull. et mem. de la Soc. med. Hôp. de Paris.
1959, 75, 826.
- 106 - VESIN P., CATTAN R.
Spirolactones et oedèmes cirrhotiques.
... Coll. Spir. (Baillières), 1962, 9.
- 107 - VESIN P., CATTAN R.
Le rôle du rein dans le mécanisme des troubles hydro-
électrolytiques du cirrhotique oedémateux.
... Rein et Foie. 1962, 4, 53.
- 108 - VESIN P., RUEFF B., TRAVERSO H., HIRSCH-MARIE H., CATTAN R.
Un diurétique d'un type nouveau, le triamtérène.
Résultats dans les oedèmes cirrhotiques et néopla-
siques.
... Bull. et Mem. de la Soc. Med. Hôp. de Paris.
1963, 114, 47.
- 109 - VESIN P., TRAVERSO H., CATTAN R.
Etude du métabolisme de l'eau et des électrolytes
au cours de l'évolution de la cirrhose du foie.
... Sem. hôp. de Paris. 1964, 40, 1.

- 110 - VESIN P., TRAVERSO H., ROBERTI A., VIGUIE R., CATTAN R.
Bases physio-pathologiques du choix des diurétiques
dans les oedèmes cirrhotiques.
... Rein et Foie. 1964, 6, 87.
- 111 - VEYRAT R., MACH R.S.
Intervention de l'aldostérone dans la genèse des oedèmes cardiaques.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 147.
- 112 - VEYRAT R., et MACH R.S.
Aldostérone et anti-aldostérone.
Coll. Spir. (Baillière), 1962, 423.
- 113 - VEYRAT R. et MACH R.S.
Inhibition sélective de la sécrétion de l'aldostérone par un héparinoïde semi-synthétique. (Ro I-8307)
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 477.
- 114 - WAREMBOURG H. et LEKIEFFRE J.
L'ALDACTONE en pathologie cardio-vasculaire.
... Coll. Spir. (Baillière), 1962, 141.

TABLE DES MATIERES

=====

INTRODUCTION

I -	La position du Problème	p. 2
II -	Les Malades - Moyens d'étude	p. 5
III -	Le Plan d'Etude	p. 11

Ière Partie : Le PRODUIT . CARACTERISTIQUES CHIMIQUES et PHARMACOLOGIQUES

I -	Caractéristiques Chimiques	p. 13
II -	Mécanismes d'Action	p. 14
III -	Toxicité	p. 22

IIème Partie : RESULTATS - ANALYSE DES RESULTATS

I -	Chez les Cirrhotiques	p. 24
	- A - Epreuve de Diurèse provoquée par une injection unique de 8109 CB	
	1/ Etude de la Diurèse aqueuse	24
	2/ Etude de la diurèse sodée	25
	3/ Evolution de la Kaliurie	26
	4/ Evolution du Rapport Na/K	27
	5/ Evolution de la Clearance à la Créatinine	27
	- B - Essai thérapeutique chez 29 Malades	
	1/ Evolution du Syndrome clinique de Rétention hydro-sodée	29
	2/ Evolution de la Diurèse Aqueuse	30
	3/ Evolution de la Natriurie	33
	4/ Evolution de la Chlorurie	36
	5/ Evolution de la Kaliurie	37
	6/ Comparaison des Eliminations aqueuses et Electrolytiques entre elles	41
	7/ Variation des Electrolytes sanguins	42
	8/ Variations de l'Urée sanguine	51
	9/ Evolution de la R.A.	54
	10/ Variation des Protides totaux	57

11/ Variations de l'Hématocrite	59
12/ Variations de la Clearance à la Créa- tinine et du Volume sanguin dans 1 Observation	61
13/ Etude des Résultats en fonction des conditions pathologiques	61
14/ Action sur l'Etat fonctionnel hépa- tique	63
15/ Tolérance locale du Produit	64
16/ Accidents	64
17/ Durée de l'Effet du 8109 CB. Phénomè- nes de Rétention post-Thérapeutique	68

II - Chez les Cardiaques p. 70

- A - Expression des Résultats de l'Essai Théra-
peutique chez 15 Malades 70
- B - Résultats et Analyse des Résultats .. 71

1/ Evolution du syndrome de rétention sodée	71
2/ Evolution de la Diurèse aqueuse	73
3/ Evolution de la Natriurie	75
4/ Evolution de la Chlorurie	77
5/ Evolution de la Kaliurie	79
6/ Comparaison des diurèses aqueuses et Electrolytiques entre elles	80
7/ Variations des Electrolytes sanguins	81
8/ Variations de l'Urée sanguine	84
9/ Variations de la R.A.	87
10/ Variations des Protides totaux	89
11/ Variations de l'Hématocrite	89
12/ Etude des Résultats en fonction des conditions pathologiques	91
13/ Tolérance locale du produit	92
14/ Accidents	93
15/ Durée de l'effet du 8109 CB . Phénomènes de Rétention post-Thé- rapeutique	93

IIIème Partie : COMMENTAIRES

I -	Le 8109 CB est un diurétique efficace. Son action est toujours remarquable	p. 96
II -	L'effet remarquable du 8109 CB sur les états oedémateux, est lié à une diurèse hydro-chloro-sodée très puissante	p. 102
III -	L'effet diurétique du 8109 CB est un effet précoce	p. 106
IV -	Les effets du 8109 CB ne sont pas prolongés	p. 110
V -	L'action du 8109 CB peut se manifester en l'absence d'hyperaldostéronisme	p. 119
VI -	L'action du 8109 CB ne se limite peut-être pas seulement à la simple régression du syndrome oedémateux	p. 121
VII -	Le 8109 CB est un produit maniable et bien toléré	p. 123

IVème Partie : INDICATIONS et CONDUITE DU TRAITEMENT

I -	Chez les Cirrhotiques	p. 133
	- A - Principes	133
	- B - Conduite du traitement	140
II -	Chez les Cardiaques	p. 143
	- A - Indications	143
	- B - Conduite du traitement	147
CONCLUSIONS		p. 149

ANNEXES

I -	Observations	151
II -	Bibliographie	201

